

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1934. — N° 3

TYPHUS ET PSEUDO-TYPHUS

Essai de classification

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 21 février 1934

PAR

LAPORTE MARCEL

Né le 5 mars 1906 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale.	<i>Président.</i>
GILLOT, Professeur de Clinique médicale et Hygiène infantile.....	} <i>Juges.</i>
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie....	
LACROIX, Agrégé (médecine).....	

ALGER

IMPRIMERIE "LA TYPO-LITHO"

1934

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1934. — N° 3

TYPHUS ET PSEUDO-TYPHUS

Essai de classification

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 21 février 1934

PAR

LAPORTE MARCEL

Né le 5 mars 1906 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale.	<i>Président.</i>
GILLOT, Professeur de Clinique médicale et Hygiène infantile.....	<i>Juges.</i>
PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie....	
LACROIX, Agrégé (médecine).....	

ALGER
IMPRIMERIE "LA TYPO-LITHO"

1934

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. LEBLANC (✳, ✳, I. ✳).
 DOYEN HONORAIRE..... HERAIL (✳, I. ✳).
 ASSESSEUR..... GILLOT (I. ✳).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique.....	MM. CANGE (✳, I. ✳).
Clinique médicale et Hygiène infantile....	GILLOT (I. ✳).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (✳, ✳, I. ✳).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (✳, ✳, I. ✳).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge.....	LAFFONT (✳, ✳, I. ✳).
Clinique chirurgicale infantile et d'or- thopédie.....	LOMBARD (✳, ✳, I. ✳).
Clinique médicale.....	AUBRY (✳, ✳, I. ✳).
Histologie et Embryologie.....	WEBER (✳, ✳, I. ✳).
Anatomie pathologique.....	POUJOL (I. ✳).
Chimie biologique et médicale.....	MAILLARD (✳, I. ✳).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	N....
Physiologie.....	TOURNADE (O. ✳, ✳, I. ✳).
Pharmacie.....	MUSSO (I. ✳).
Médecine légale.....	GIRAUD (O. ✳, ✳, I. ✳).
Anatomie.....	LEBLANC (✳, ✳, I. ✳).
Microbiologie et cryptogamie.....	PINOY (✳, I. ✳).
Physique médicale.....	PORTES (✳, ✳, I. ✳).
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire.....	CABANES (✳, ✳, I. ✳).
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (✳, I. ✳).
Chimie générale, pharmaceutique et toxico- logie.....	WUNSCHENDORFF (I. ✳).
Pathologie générale et Clinique psychia- trique.....	FOROT (A. ✳).
Thérapeutique.....	LEBON (✳, ✳, A. ✳).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (A. ✳, ✳).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (✳), Agrégé (Histologie).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✳, I. ✳). MM. HÉRAIL (✳, I. ✳).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes..... MM. FUSTER (✳, ✳, I. ✳).
 Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... H. ABOULKER (✳, ✳, A. ✳).

AGRÉGÉS

Chirurgie.....	MM. DUBOUCHER (I. ✳)
	FERRARI (I. ✳).
	MOGGI (✳).
	BENHAMOU.
Médecine.....	LACROIX.
	N....
Physiologie.....	RIBET (✳, A. ✳).
Anatomie.....	N....
Chimie Médicale.....	HOUËL (✳, ✳, A. ✳).
Obstétrique.....	N....
Histoire naturelle pharmaceutique.....	MONTPELLIER.
Anatomie pathologique.....	

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie..... BATTEZ.

*NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni im-
 probation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être
 considérées comme propres à leurs auteurs.*

A LA MEMOIRE DE MA VENEREE MERE

A MON PERE

A MES FRERES ET A MON COUSIN

A MON AFFECTUEUSE BELLE-SOEUR

AUX DOCTEURS

Roger GOUITA et Jean MALMASSARI

A Monsieur le Docteur Jean LAIGRET
de l'Institut Pasteur de Tunis

*Si spontanément accueillant et
dévoué. Qu'il veuille trouver ici un
faible témoignage de ma vive gra-
titude.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SENEVET

*Il m'a obligeamment fourni le
sujet de cette thèse.*

*Je le remercie vivement pour les
conseils judicieux qu'il m'a dis-
pensés et pour le bienveillant ac-
cueil qu'il m'a toujours réservé.*

*En témoignage de ma sincère re-
connaissance.*

A MES JUGES

Monsieur le Professeur GILLOT

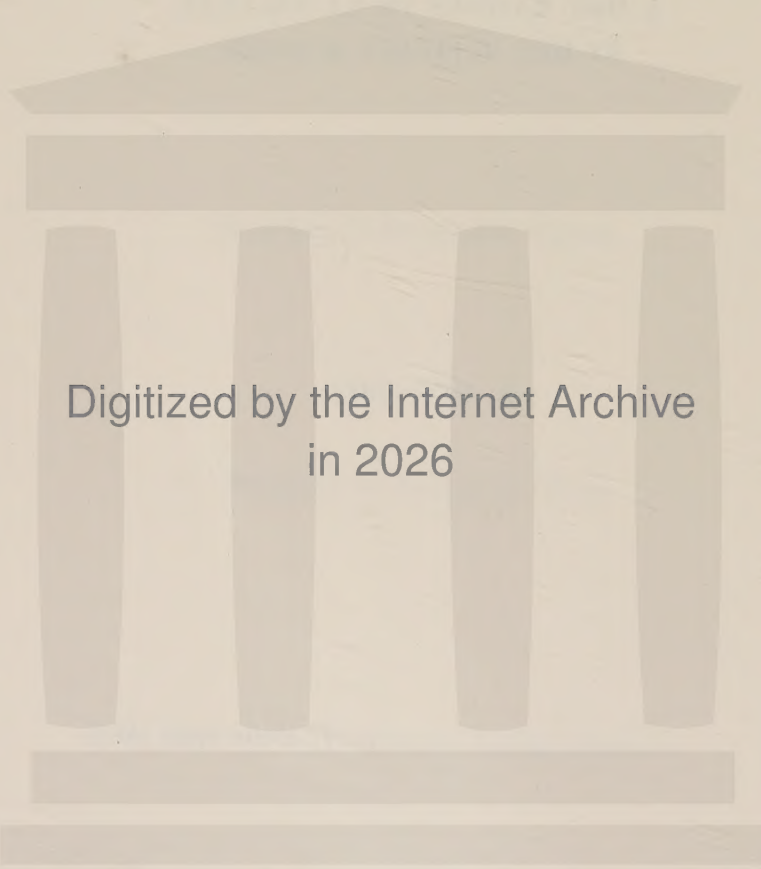
Monsieur le Professeur PINOY

Monsieur le Professeur Agrégé LACROIX

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX D'ALGER

A MES AMIS

Je dédie cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Le groupe de maladies dont nous allons nous occuper, comprend un nombre important d'affections qu'on trouve sous tous les climats, sous toutes les latitudes, dans les pays les plus reculés du globe. On y distingue d'abord une maladie très ancienne, la mieux connue, parce qu'advenant dans des pays où la recherche scientifique a été très poussée. Grave et se manifestant sous forme d'épidémies, elle a très tôt, frappée l'esprit des hommes qui se sont alors efforcés d'en découvrir les causes, pour les combattre. Elle tient, de par son ancienneté, le rôle d'ancêtre, de prototype ; elle est connue partout, tous les médecins en ont étudié les caractères principaux : sa courbe thermique, son éruption, l'aspect spécial du malade. Chaque fois qu'ils se sont trouvés en présence d'un cas présentant ce trépied clinique, ils ont immédiatement pensé au Typhus exanthématique.

Quand il s'agissait de cas typiques, qui recevaient une confirmation épidémiologique, le diagnostic était acceptable, l'esprit du clinicien satisfait. Mais il n'en était pas toujours ainsi, des cas apparurent qui, conservant tout de même un schème symptomatologique semblable, présentèrent quelques variantes cliniques, épidémiologiques ou autres. Parfois, un sujet contractait une affection qui en imposait aux premiers examens pour un typhus et qui devait se montrer d'une bénignité remarquable avec une éruption d'extension un peu différente et le cas restait souvent unique. Alors le praticien embarrassé, pour essayer de rattr-

per la vérité dans un besoin de satisfaction spirituelle, parlait de para, de pseudo-typhus.

Apprenant à mieux connaître ces pseudo-typhus, des types nouveaux de maladie ont été décrits par les chercheurs sous une terminologie qui rappelait parfois la parenté avec la maladie-mère, si l'on peut s'exprimer ainsi, parfois tout à fait différente.

Que le terme pseudo-typhus, soit ou non bien choisi, il n'est pas de notre compétence de le discuter. Il a été critiqué et cependant le correctif *pseudo* est bien fait pour nous montrer combien les affections qui se groupent sous cette désignation, ont de rapport avec leur chef de file tout en présentant des dissemblances qu'il ne saurait mesurer.

Ainsi aurons-nous à nous occuper des maladies suivantes sous des appellations patronymiques, étiologiques ou géographiques variées :

Typhus exanthématique vrai,
Maladie de BRILL,
Tabardillo,
Fièvre des Montagnes Rocheuses,
Typhus des bateaux de guerre,
Tick typhus,
Fièvre fluviale du Japon,
Fièvre boutonneuse, etc...

Le groupe est touffu, aussi a-t-on cherché à y mettre un peu d'ordre, à construire des cadres dans lesquels on pourrait faire entrer ces maladies par ordre d'affinités cliniques, sérologiques, étiologiques ou d'autres manières. Le besoin de classification s'imposait, par discipline scientifique et pour voir plus clair parmi ce nombre imposant de formes, à l'ensemble si complexe.

De classification naturelle il ne peut être question, nombreuses sont parmi ces affections celles qui sont encore loin d'être étudiées d'une manière complète. Le germe même, facteur étiologique principal, n'est pas encore déterminé pour toutes ces maladies, d'une manière certaine. Force est alors de recourir à des classifications artificielles.

MÉGAW en 1924 divise, d'après leurs agents vecteurs, les maladies que nous étudions en trois groupes :

a) L'un transmis par les poux (Louse Borne Typhus, selon la désignation propre de MÉGAW) ;

b) Un deuxième transmis par les tiques (Tick Borne Typhus) ;

c) Un troisième transmis par les acariens, autres que les tiques (Mite Borne Typhus).

D'autres classifications ont été proposées. TOULLEC en 1930 en suggère une plus simple en deux groupes :

1° Fièvres exanthématiques dûes aux poux.

2° Fièvres exanthématiques dûes aux tiques.

Les typhus à poux étant la forme épidémique, les typhus à tiques les formes endémiques. De plus il s'appuyait sur le fait que le premier groupe donnait une réaction de WEIL-FÉLIX positive alors que dans les typhus à tiques la réaction était négative.

POUR VAN STEENIS la classification de MÉGAW n'est pas suffisamment bien établie, il préfère, comme facteur de comparaison, la réaction de WEIL-FÉLIX et divise les maladies du groupe en deux séries : celles qui donnent une réaction positive au Protéus X19 et celles chez lesquelles la réaction est négative.

Aujourd'hui cette classification ne peut convenir ; la plupart des affections sinon toutes dont nous nous

intéressons ont donné des agglutinations positives à l'une ou plusieurs des souches de *Protéus* déjà isolées

Une classification basée sur les facteurs cliniques n'est pas possible, la même maladie prenant chez deux individus une symptomatologie différente tenant à la différence de virulence du germe, à des résistances individuelles différentes.

La classification que nous avons adoptée est assez voisine de celle de MÉGAW. Elle a, comme celle de cet auteur, le vecteur comme facteur de discrimination.

Nous considérons trois groupes principaux.

Le Groupe du Typhus qui comprend :

a) Le typhus exanthématique vrai, celui du Vieux Monde ou pour employer la terminologie de Ch. NICOLLE : Typhus historique. Il a pour vecteur le pou, l'homme pour réservoir de virus.

Auprès de lui nous rassemblons un groupe de maladies transmises par les puces, ayant pour réservoir de virus le rat. Ce sont des typhus moins sévères que le précédent, ils constituent le sous-groupe des *typhus murins* ou encore *typhus bénins* et comprennent :

b) Le typhus bénin des Etats-Unis ou maladie de BRILL ;

c) Le typhus mexicain ou Tabardillo ;

d) Le typhus endémique des bateaux de guerre ou typhus de Toulon ou Fièvre nautique ;

e) Shop typhus de Malaisie.

Alors que le premier est une maladie épidémique, les suivants sont endémiques. Ceci s'explique assez bien par le fait que le virus historique étant communiqué par le pou, parasite habituel de l'homme, les passages d'homme à homme augmentent la virulence

du germe, les cas ont tendance à se propager ; les typhus bénins transmis par la puce du rat, parasite occasionnel de l'homme, ont au contraire une tendance à rester isolés.

2° Un Groupe de Fièvres à Tiques comprenant:

- a) La fièvre boutonneuse ou fièvre exanthématique du littoral méditerranéen;
- b) La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses;
- c) Le typhus de Sao-Paulo ou typhus exanthématique du Brésil;
- d) African Tick typhus;
- e) Typhus de Kenya;
- f) Indian Tick typhus.

3° Un Groupe des Fièvres à Acariens autres que les Tiques comprenant:

- a) La fièvre fluviale du Japon ou Tsutsugamushi;
- b) Scrub typhus de Malaisie.

Il resterait à classer un type de typhus mal étudié connu en Australie sous le nom de « Mouse Fever » (fièvre des souris). Le vecteur n'est pas encore déterminé d'une manière certaine; sont-ce des parasites du rat ou des acariens des champs de cannes à sucre qui jouent le rôle de vecteur? La question n'est pas élucidée. Nous le placerons, jusqu'à plus ample informé, dans le troisième groupe. Les recherches ultérieures permettront peut-être de lui assigner une place définitive.

Notre travail consisterait maintenant à examiner chaque groupe, de décrire les unes après les autres les maladies du même groupe. Nous n'avons point procédé de la sorte.

Parmi toutes ces affections il en existe quelques unes qui nous intéressent plus particulièrement en ce qu'elles se rencontrent dans nos régions, nous voulons dire en France et autour du bassin méditerranéen et que nous pourrions être appelés à rencontrer: le typhus historique (typhus à poux), le typhus bénin, dont on a trouvé le virus à Toulon, Paris (BRUMPT), Athènes (LÉPINE) et qui est représenté dans nos régions par le typhus des bateaux de guerre, enfin la fièvre boutonneuse (maladie à tiques).

Dans une première partie nous avons commencé par la description du typhus historique.

Pour étudier la fièvre nautique, nous avons été obligé d'envisager la question du typhus bénin comme elle s'était posée aux Etats-Unis, puis au Mexique et enfin à Toulon. Nous avons montré chemin faisant qu'il s'agissait d'un même type d'affection.

Enfin nous avons étudié la fièvre boutonneuse.

L'étude de ces trois maladies prises dans leur ensemble constitue, ce que nous avons désigné sous le nom de *Problème méditerranéen*. Nous avons essayé de montrer comment un médecin en présence d'une de ces affections pouvait arriver à la différencier des deux autres, à établir un diagnostic précis et ce, surtout grâce à la méthode expérimentale.

Ce problème, d'intérêt local, en quelque sorte, une fois considéré, nous avons dans une deuxième partie, continué l'étude des autres maladies, c'est-à-dire, les maladies des groupes deux et trois.

Nous ne pouvions séparer le shop typhus de Malaisie (du premier groupe), du scrub typhus de Malaisie (maladie de troisième groupe) et nous l'avons étudié avec ce dernier dans le troisième groupe sous le nom plus général de *typhus de Malaisie* imitant ainsi les auteurs qui s'occupent plus particulièrement du typhus de ce pays.

PREMIÈRE PARTIE

Typhus exanthématique

Synonymie. — Typhus du Vieux Monde.

Typhus historique (Nicolle)

C'est une vieille affection, connue déjà au XV^e siècle en Europe. Elle a sévi à chacun des siècles suivants en même temps que les grandes campagnes de guerre. A notre siècle, la grande guerre l'a fait apparaître en Europe avec une intensité remarquable.

En Algérie, les médecins du bled sont familiers avec cette maladie qui reprend toujours de l'activité pendant les périodes de disette qui déterminent chez la population indigène misérable une exode inaccoutumée vers les villes.

Clinique. — Après une incubation d'une douzaine de jours la maladie débute brusquement par frissons, fièvre à 40° céphalée, délire. La face est congestionnée, les yeux injectés. Vers le cinquième jour apparaît une éruption maculeuse formée de taches rouges disparaissant à la pression. Bientôt, les taches deviennent rouge foncé et l'éruption prend un caractère pétéchial.

Le tronc et les aisselles sont d'abord envahis puis l'éruption atteint l'abdomen, la racine des membres. La face, la paume des mains et la plante des pieds sont épargnées. Les taches persistent une semaine en

viron puis s'estompent. Le malade est très abattu et son aspect très particulier; il présente une stupeur caractéristique qui a fait donner son nom à la maladie (stupeur = du grec *τυφος*). Cette stupeur s'accompagne d'autres signes nerveux, délire intense, tremblements, soubresauts tendineux, carphologie.

La température se maintient à 40° pendant toute la durée de la maladie avec parfois, à la fin du premier septénaire, rémission d'un degré pendant un jour et reprise pour une semaine.

Au bout d'une quinzaine de jours cette température prend fin soit brusquement, soit en 3-4 jours en lysis. La convalescence est longue et pénible.

Une première atteinte confère l'immunité.

C'est une maladie grave et suivant les épidémies on a noté une mortalité pouvant aller de 15 à 50 %.

Les jeunes sujets et les indigènes semblent jouir d'une immunité relative, la maladie chez eux ne présente pas les mêmes caractères de gravité, elle est moins sévère dans sa symptomatologie, le taux de mortalité est moins élevé. On connaît aussi des formes bénignes: typhus levissimus, typhus ambulatoire.

EPIDEMIOLOGIE.

Le typhus exanthématique est une maladie mondiale qu'on retrouve sous tous les climats, sous toutes les latitudes.

Vecteur. — Il est admis aujourd'hui que le pou de corps (*Pediculus humanus var. vestimenti*) est le facteur principal de propagation de la maladie. L'affection advient en effet, dans la majorité des cas parmi les populations misérables privées de soins de propreté et qui sont couvertes de poux. Elle peut arriver chez les personnes propres mais celles-ci se sont tou-

jours trouvées en contact avec la population malpropre et ont découvert sur elles le parasite quelques jours avant l'atteinte. De plus, il est de connaissance banale qu'actuellement les mesures prises contre ce parasite ont tôt fait de faire reculer la limite de la maladie.

En cas d'épidémie, l'épouillage est le moyen principal d'enrayer le fléau.

La condition favorable pour qu'un pou soit infectant est qu'il doit avoir piqué un malade du 5° au 7° jour de son typhus. Ce pou n'est pas immédiatement infectant, il faut pour qu'il puisse transmettre à son tour la maladie par piqûre, de 4 à 7 jours d'incubation après le repas suspect. Il reste infectant pendant quelques jours seulement. Le sang du malade n'est plus infectant deux jours après la chute de la température; le parasite, le piquant à cette période ne pourra, par conséquent, disséminer la maladie. Il n'est pas que la piqûre du pou qui transmette l'affection. Les excréments de l'insecte étant virulents le simple grattage, inoculant ainsi accidentellement le virus, peut aussi communiquer la maladie.

Les conditions optima pour la pullulation des parasites sont en même temps les plus favorables à la dissémination des cas.

L'hiver est la saison la plus propice à cette pullulation. Les populations malpropres se couvrent de hardes qu'elles ne peuvent changer à volonté; elles demeurent blotties, groupées dans des abris exigus, toutes conditions qui favorisent les échanges de vermine. Aussi est-ce à cette saison que les épidémies font leur apparition.

Pediculus vestimenti ne serait pas seul à jouer le rôle de vecteur. ANDERSON et GOLDBERGER incriminent aussi le pou de tête (*Pediculus capitis*).

Aujourd'hui H. MOOSER attribut aux puces le pouvoir de transmission de l'affection. Cet auteur apporta en effet en 1932 la preuve expérimentale indiscutable de la possibilité de transmission du typhus historique par cet insecte.

Il pratiqua ses expériences à l'aide de virus typhique européen (souche tunisienne) et montra qu'il pouvait s'adapter à trois espèces de puces : *X. Cheopis* (puce du rat), *Ctenocephalus canis* (puce du chien), et *Pulex irritans* (puce de l'homme).

L'émulsion de puces nourries sur rats infectés, injectée à des cobayes mâles produisait une réaction scrotale semblable à celle produite avec le virus murin (voir plus loin).

Quoiqu'il en soit de ces suggestions et de ces expériences, il semble bien qu'à l'heure actuelle, dans les conditions les plus naturelles, le pou soit le seul agent responsable de la transmission du typhus historique.

Virus. — Les essais pour découvrir un microbe dans le sang de malades sont restés infructueux, aucun parasite ne put être révélé. NICOLLE pensa à une forme invisible de virus. RICKETTS a mis en évidence dans l'intestin de pou infecté un microorganisme qui fut bien étudié et décrit par DA ROCHA LIMA et WOLBACH qui lui donnèrent le nom de *Rickettsia Prowazeki*.

C'est un petit organisme ressemblant à une bactérie, de moins d'un demi-micron de diamètre, pléiomorphe ne prenant pas le Gram mais se colorant bien par le Giemsa.

On le découvre à l'intérieur des cellules endothéliales du tube digestif du pou.

NAGAYO l'a découvert dans les cellules endothéliales de la membrane de DESCOMET de l'œil de cobaye infecté de typhus.

Nous verrons, chaque fois que nous étudierons une maladie du groupe que des organismes semblables ont été découverts soit dans des cellules d'organes d'animaux en expérience soit dans les cellules endothéliales du tube digestif des arthropodes vecteurs.

Réservoir de virus. — A l'heure présente on pense avec NICOLLE que le réservoir de virus est l'homme. La découverte de MOOSER remettrait le problème en question. Il pourrait exister dans la nature un animal réservoir de virus autre que l'homme. MOOSER pense que ce pourrait être le rat. Typhus historique et typhus murin auraient alors une commune origine. Les manifestations cliniques seraient différentes par suite d'une adaptation d'un même virus à des vecteurs différents. En population propre le virus se transmettant par la puce donnerait naissance aux cas bénins; rencontrant le pou sa virulence serait augmentée (comme nous le verrons plus loin) et il donnerait lieu, en population malpropre, aux épidémies de cas malins.

Le problème expérimental (comprenant les questions expérimentales sur les animaux de laboratoire, la question de la réaction de WEIL-FÉLIX, les expériences d'immunités croisées) sera étudié au chapitre : Problème méditerranéen au point de vue expérimental.

Typhus bénin

**La question telle qu'elle s'est posée
aux États-Unis — maladie de Brill —
Travaux de Maxcy.**

Déjà GEHRARD en 1836 démontrait l'existence du typhus aux États-Unis, mais toutes les épidémies y compris celles de 1892-93 à New-York, celles de 1916-18 dans le Sud-Est des États-Unis furent considérées comme d'importation européenne et mexicaine.

Aux États-Unis BRILL en 1898 décrivit une maladie qu'il croyait nouvelle. Il attire l'attention sur les caractères cliniques, épidémiologiques spéciaux, sur l'endémicité du typhus américain.

Clinique. — Après une période d'incubation d'une douzaine de jours, le début est soudain avec céphalée sévère et fièvre dont le maximum a lieu dans la première semaine. Cette fièvre dure environ deux semaines, le retour à la normale a lieu souvent en lysis quelquefois en crisis.

Vers le troisième jour de la fièvre apparaît sur l'abdomen ou la poitrine une éruption composée de petites taches régulières, discrètes, sans relief, de couleur rouge sombre et s'effaçant à la pression du doigt; elles se transforment en taches irrégulières et quelques unes prennent le caractère pétéchial, légèrement surélevées rouge foncé, ne disparaissant plus à la pression. Il faut quelquefois attendre le sixième jour

de la température pour voir apparaître cette éruption qui dure jusqu'à la convalescence. Elle s'étend parfois à la paume des mains et la plante des pieds. Quelquefois persistent au niveau de la région interscapulaire des zones de couleurs variées semblables à celles par lesquelles passent les hématomes en se résorbant et qui sont probablement les témoins d'extravasations sanguines à ce niveau.

La mortalité est faible, le caractère infectieux peu marqué. Point de grandes épidémies, quelques cas sporadiques. Généralement, dans le plus grand nombre de cas, la guérison est rapide, la convalescence sans complication.

Expérimentation. — En 1912 ANDERSON et GOLDBERGER expérimentent sur les singes (*Macacus rhesus*) ; ils inoculent à ces animaux du virus typhique américain et un typhus mexicain (tabardillo). Ils constatent que ces singes après avoir réagi deviennent immunisés contre ces deux maladies ; c'est-à-dire qu'il existe une immunité croisée entre ces deux affections.

Ces auteurs pensèrent alors que la maladie décrite par BRILL était identique au typhus mexicain.

Pouvait-il s'agir de typhus d'importation ? MACXY en 1926 étudie des cas de typhus bénin en Alabama et à Savannah (en Géorgie) où les cas d'importation sont nuls ou rares ; il a vu que ces cas n'étaient pas en rapport avec le pou. Il pense qu'il existe un réservoir de virus autre que l'homme, probablement chez les rongeurs et qu'occasionnellement cette affection des rongeurs est transmise à l'homme.

Les recherches de MACXY en 1929 excluent le pou comme agent de transmission. Poursuivant ses recherches, MACXY expérimentant avec les virus mexi-

cain et des Etats-Unis, identifie ces deux virus par le comportement identique du cobaye. L'injection intrapéritonéale des virus à cet animal détermine, en effet, les mêmes symptômes (incubation brève, orchite presque constante).

La maladie a sa plus grande fréquence en été; toutes les classes de la société sont frappées; les cas sont isolés et il n'y a pas de malade dans l'entourage.

Au Mexique. — Travaux de Mooser.

Transmission de rat à rat par pou et puce.

Nous avons montré comment MACXY en 1929 avait identifié les deux typhus bénins, celui des Etats-Unis (maladie de BRILL) et celui du Mexique.

Que savons-nous de ce dernier? Nous n'entrerons pas dans les détails d'un historique qui n'aurait sa place ici. Disons seulement que JIMENEZ désigna au XIX^e siècle cette maladie sous le nom de Tabardillo, nom qui était déjà employé avec la même assonance pour désigner le typhus, en Italie sous le nom de Tabardiglio, au Portugal sous celui de Tabardilho.

J. TORRES en voulut faire une maladie différente du typhus de l'Ancien Monde, cependant que les recherches de RICKETTS et WILDER en 1910, d'ANDERSON et GOLBERGER en 1911 sur le rôle du pou comme facteur étiologique tendaient à montrer l'identité des deux affections.

Cette identité fut encore renforcée après la démonstration par GAVINO et J. GIRARD en 1910 d'un même comportement vis à vis des singes et du cobaye des virus mexicain et de l'Ancien Monde.

De plus, ANDERSON et GOLDBERGER démontrent la vaccination réciproque des virus de l'Ancien et du Nouveau Monde.

Il paraissait démontré que les deux virus étaient identiques, or NEILL en 1917 signale une lésion scrotale particulière chez les cobayes injectés par voie péritonéale de sang de malade atteint de typhus mexicain.

Cet auteur avait été frappé par la ressemblance qui existe entre le typhus mexicain et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et rechercha si l'injection à des cobayes de virus mexicain ne produisait pas les mêmes lésions scrotales qu'on trouve en employant le virus de la pourprée.

Les cobayes furent tués au moment de l'acmé thermique; examiné à ce moment le scrotum d'apparence extérieure normale, disséqué soigneusement montra des hémorragies du crémaster et de la face externe de la vaginale pariétale. Mêmes hémorragies au-dessous de la lame viscérale de cette séreuse.

Examinées un à deux jours après le début de la tuméfaction c'est-à-dire au moment où les lésions sont les plus importantes, celles-ci ne peuvent être distinguées de celles de la pourprée au même stade de développement.

Cette particularité de comportement du cobaye vis-à-vis du virus mexicain ne frappa pas d'avantage l'esprit des chercheurs et pendant dix ans le fait resta sans écho.

Mais voici qu'HERMANN MOOSER en 1928 en saisit toute l'importance et la signale comme test expérimental devant servir à la distinction des typhus historique et du Nouveau Monde.

Il décrit des lésions typiques non seulement dans les vaisseaux du scrotum comme NEILL l'avait signalé

mais surtout dans le revêtement endothélial de toute la tunique vaginale où il existe une forte réaction consistant en tuméfaction et prolifération des cellules endothéliales à l'intérieur desquelles il décrit des corps identiques aux *Rickettsia* trouvés dans les poux infectés de typhus exanthématique par DA ROCHA LIMA.

Etiologie. — MACXY avait mis en doute le rôle transmetteur du pou dans la propagation des cas mexicains et pensait volontiers qu'il devait exister, en dehors de l'homme, un animal servant de réservoir de virus. Il soupçonnait rats et souris.

Le rôle joué par ces animaux, ne tarda pas à être mis en évidence. En 1931 en effet, DYER, RUMREICH isolèrent de la puce du rat *Xenopsylla cheopis* et la puce du chien *Ctenocephalus canis* un virus qui montrait vis-à-vis du cobaye le même pouvoir pathogène que le virus mexicain.

Plus tard, MOOSER en collaboration de ZINSSER et CASTANEDA constatèrent dans le cerveau de deux rats (*Mus rattus*) capturés dans la prison civile de Mexico, foyer invétéré du typhus, la présence du même virus. Les mêmes auteurs démontrèrent la possibilité de transmission expérimentale du virus mexicain de rat à rat par le pou du rat (*Polyplax spinulosum*).

DYER, RUMREICH et BADGER en 1931 démontrèrent cette même transmission de rat à rat par *X. cheopis*. Le virus peut se conserver chez cette puce pendant un mois d'après MOOSER.

ZINSSER et CASTANEDA parvenaient en outre à obtenir une multiplication du virus mexicain chez la punaise des lits (*Cimex lectularius*) et chez certaines tiques. Les essais d'infection de cobayes normaux par

piqûres de ces punaises restèrent pourtant infructueux.

La symptomatologie de la maladie au Mexique ressemble assez étroitement à celle de la maladie de BRILL. Même début soudain avec malaises généraux, céphalée sévère et fièvre de même caractère et de même durée. Même caractère de l'éruption qui est d'une manière générale plus étendue et plus abondante que dans le typhus historique atteignant plantes des pieds et paumes des mains. NICOLLE a rapporté la tendance de cette affection aux hémorragies, en particulier aux épistaxis, qu'on ne rencontre pas dans le typhus exanthématique.

Le typhus du Mexique comme la maladie de BRILL présente une mortalité faible, une convalescence courte et sans séquelles. Il a été pourtant signalé quelques épidémies qui donnèrent au caractère clinique un aspect plus sévère et élevèrent le taux de mortalité. Nous verrons plus loin l'interprétation qu'on donne à la naissance de ces épidémies (Cf. Problème méditerranéen au point de vue épidémiologique).

Typhus des bateaux de guerre

Désigné encore sous les noms de fièvre nautique de typhus endémique de Toulon. Cette maladie fut étudiée pour la première fois par les Médecins de la Marine Française du port de Toulon (PLAZY et MARÇON, MARCANDIER et PIROT).

C'est une forme bénigne de typhus dont la majorité des cas se manifeste parmi les marins de la flotte de la Méditerranée. Quelques cas ont été cependant décrits dans la région toulonnaise.

Étiologie. — Le rat semble être le réservoir de virus et la maladie serait transmise par un Gamasidé du rat *Dermanyssus muris* qui avait été d'abord considéré comme seul vecteur (MARCANDIER, BIDEAU). Aujourd'hui les puces de rat *X. cheopis*, *Ceratophyllus fasciatus* sont aussi fortement incriminées.

Epidémiologie. — L'affection se rencontre pendant tous les mois de l'année et se manifeste d'une manière endémique. Cette endémicité pourrait s'expliquer par le fait que le virus se conserve très longtemps chez le rat. La maladie frappe surtout les hommes qui travaillent dans les parties profondes des bateaux (machinistes, magasiniers) qui sont en étroite relation avec les rats. Les hommes de pont sont moins atteints.

Il existe aussi une étroite association entre les dormeurs et les rats; ces rongeurs font leurs nids entre les tuyaux de conduction de vapeur sous lesquels les marins installent leurs hamaes.

L'isothermalité de ces lieux explique pourquoi la maladie est sans aucune relation avec les saisons. Jamais le pou n'a été trouvé sur les malades, il est exclu par les auteurs comme agent vecteur possible.

La maladie n'est pas contagieuse.

Symptomatologie. — La maladie débute brusquement par frissons, céphalée, malaises généraux et température à 39°5, 40°. Cette température présente deux particularités qui ont été signalées par PLAZY, GERMAIN et MARÇON: 1° vers le 2° ou 3° jour elle baisse relativement et forme un crochet semblable au V de la courbe thermique grippale ; 2° vers la défervescence un crochet d'hyperthermie annonce la fin de la fièvre.

Vers le troisième jour de la fièvre apparaît sur la poitrine et l'abdomen une éruption d'abord maculeuse qui au fur et à mesure de sa propagation prend le caractère maculo-papuleux. Elle se généralise aux paumes des mains et à la plante des pieds comme la fièvre boutonneuse du littoral méditerranéen et le typhus bénin Etats-Unis — Mexique ainsi qu'aux espaces interdigitaux.

La maladie est bénigne, la mortalité faible.

Expérimentation. — Les singes sont sensibles au virus toulonnais et réagissent par de la fièvre après incubation de six à sept jours.

Les rats inoculés de virus présentent la même réaction que lorsqu'ils sont inoculés avec du virus mexicain c'est-à-dire fièvre, tuméfaction des bourses, mort fréquente.

Les cobayes inoculés de sang de malades ne réagissent pas, mais, injectés par voie péritonéale avec une émulsion de cerveau de rat ayant réagi au virus, manifestent après une incubation de 7 à 13 jours, fièvre

et réaction testiculaire typique semblable à celle obtenue avec le virus mexicain.

Les animaux ayant réagi présentent dans leur sang des agglutinines pour la souche X19 de *Protéus*.

Le Diagnostic est cliniquement impossible entre la fièvre nautique, typhus mexicain et maladie de BRILL. Les expériences d'immunité croisée réalisées par NICOLLE montrent que le virus de l'Ancien Monde et le virus toulonnais présentent la même communauté d'antigènes. Ils vaccinent l'un contre l'autre. Il existe la même immunité croisée entre virus mexicain et celui de Toulon mais ceux-ci se montrent plus semblables entre eux qu'avec le virus historique.

Pas plus que la clinique, la sérologie ne les séparent.

Les résultats d'expérience sur cobayes et rats rapprochent encore le virus toulonnais de celui du typhus Etats-Unis - Mexique. Tous deux ont leur réservoir chez les rats et peuvent être compris sous la même terminologie: virus murin.

La fièvre de Toulon rappelle par l'extension de son éruption à la plante des pieds et aux paumes des mains la fièvre boutonneuse qui sévit dans la même région. Elles sont séparées: par absence de tache noire dans la fièvre nautique, leurs caractères immunologiques (pas d'immunité croisée entre les deux), sérologiques (Pouvoirs agglutinants différents vis-à-vis des *Proteus*), expérimentaux (Cf Problème méditerranéen au point de vue expérimental).

Fièvre boutonneuse

Nous avons dit pourquoi nous avons choisi cette place pour la description de la fièvre boutonneuse.

Les premiers cas de cette maladie furent notés en 1902 près de Tunis par A. CONOR et BRUCH qui les décrivirent avec HAYAT en octobre 1910. Ces auteurs décidèrent de désigner la maladie à l'instigation de Ch. NICOLLE, « Fièvre Boutonneuse » ; désignation qui donnait une juste idée de deux de ses éléments principaux.

D'autres nouvelles observations furent apportées par de MOPURGO et HAYAT, par A. POROT, E. CONSEIL et DURAND etc...

Sa répartition géographique est aujourd'hui assez bien connue, on a retrouvé la maladie en Italie où elle fut décrite en 1920 par CARDUCCI sous le nom de : « Febbre Errutiva », en Roumanie, au Portugal (R. JORGE), en France. En France en effet, D. OLMER en 1923 la décrivait à son tour comme maladie nouvelle et l'appelait : « Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen ».

En 1928, E. CONSEIL reconnaissait le rapport entre la « Fièvre boutonneuse » de Tunis et cette « Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen ».

Il existe une immunité réciproque entre la forme de Tunis et celle de Marseille (DURAND et LAIGRET).

Aujourd'hui l'on sait qu'elle se manifeste sur tout le pourtour du bassin méditerranéen.

Etiologie. — La clinique avait laissé entrevoir le rôle d'insectes piqueurs, en particulier le rôle d'une tique comme le pensa D. OLMER dont la piqûre avait été suivie de la maladie.

Bientôt P. DURAND et E. CONSEIL en 1930 démontraient le rôle de la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*).

Ces auteurs firent une émulsion en eau physiologique de tiques recueillies sur un chien qui vivait dans la maison d'un malade et l'injectèrent à deux volontaires qui contractèrent la maladie. Ainsi étaient démontrés le rôle vecteur de la tique et le rôle de réservoir de virus probable du chien. Cette expérience fut confirmée par celles de BRUMPT, JOYEUX et PIÉRI, DURAND, BLANC et CAMINOPETROS.

COMBIESCO montra que le virus se conserve très longtemps chez la tique qui le transmet héréditairement.

Epidémiologie — On sait aujourd'hui que la fièvre boutonneuse est une maladie à développement estival. elle sévit d'avril à novembre, ce qui s'explique par le rôle de la tique du chien qui infeste très lourdement cet animal en cette saison.

Elle est plus fréquente à la campagne où l'homme vit plus étroitement qu'à la ville, en rapport avec des chiens; elle frappe surtout fermiers et jardiniers.

L'affection est endémique et n'est pas contagieuse.

Symptomatologie. — Au niveau de la piqûre de la tique apparaît une ulcération parfois prurigineuse. Cette ulcération prend un aspect escharotique, brunâtre, rouge à la périphérie atteignant parfois deux centimètres de diamètre mais souvent bien plus petite.

PIÉRI et BRUGEAS en 1925 ont les premiers attirés l'attention sur cette escarre d'inoculation qu'on désigne désormais sous le nom de « *Tache noire* » de PIÉRI. Elle persiste pendant une semaine environ. La tique pouvant piquer tous les points du tégument, on comprend que le siège de la « *Tache noire* » puisse être varié.

Consécutivement à l'inoculation, le territoire ganglionnaire correspondant se congestionne souvent mais jamais cette réaction n'aboutit à la suppuration.

Du troisième au sixième jour qui suivent la piqûre apparaissent malaises généraux, courbatures, fatigue et bientôt la fièvre s'allume; en 48 heures elle atteint 39 à 40° et s'accompagne d'arthralgies et myalgies parfois intenses.

Après trois à quatre jours de fièvre survient une éruption débutant par le tronc et les membres et se généralisant assez rapidement; elle s'étend à la paume des mains et à la plante des pieds ainsi qu'à la face mais d'une manière plus discrète. Cette éruption est constituée par des taches isolées de deux millimètres de diamètre, parfois surélevées comme de petits boutons (d'où la dénomination de la maladie) de couleur rose ou rouge plus ou moins foncée. Elles prennent parfois le caractère de pétéchies.

L'éruption persiste même après que la fièvre a disparu.

Ici délire, prostration, stupeur sont exceptionnels.

La défervescence rapide en général, parfois en lysis, se fait après 12 à 15 jours d'atteinte.

La convalescence est souvent longue et traînante comme dans le typhus exanthématique.

La mortalité est très faible. Il existe des formes bénignes; des formes graves cliniquement par l'intensité de la fièvre, des signes généraux, l'atteinte du système nerveux (tuphos et délire) évoluant presque toujours vers la guérison.

Les questions expérimentales, immunologiques et sérologiques seront étudiées au chapitre du Problème Méditerranéen.

Le problème méditerranéen des typhus et pseudo-typhus

A. Au point de vue clinique.

Nous avons décrit l'essentiel de nos connaissances actuelles sur trois maladies du groupe des typhus : typhus historique, typhus murin, fièvre boutonneuse.

Ces trois maladies peuvent co-exister sur le même point du littoral méditerranéen. Comment alors un médecin de nos régions arrivera-t-il à les différencier les unes des autres.

Le problème ne se pose évidemment pas quand on a affaire à une maladie de type bien tranché. Le typhus historique avec ses symptômes nerveux nets, son caractère de gravité, son éruption, son absence d'hémorragie, sa forte mortalité, sa convalescence longue et pénible se différencie aisément d'un typhus bénin typique, moins grave, d'éruption plus étendue atteignant souvent plante des pieds et paume des mains, sa tendance aux épistaxis, son absence de symptômes nerveux graves, sa faible mortalité. Sa convalescence bien que longue est moins pénible que dans le typhus historique.

Plus aisée encore est la différenciation entre typhus historique typique et boutonneuse typique avec ses caractères bien nets, sa tache noire de PIÉRI pathognomonique et son éruption plus saillante, boutonneuse, avec extension à la plante des pieds et à la paume des mains.

Le diagnostic est cependant plus délicat entre typhus bénin et boutonneuse, surtout en l'absence de « tache noire ».

Mais il existe à côté de cas bien tranchés, de plus nombreux cas intermédiaires pour lesquels le diagnostic clinique est souvent difficile, sinon impossible.

Il existe des typhus classiques d'aspect peu grave (typhus abortif, typhus levissimus), de même les indigènes et le jeune supportent bien le typhus en faisant une maladie bénigne.

On peut voir, au contraire, parfois le typhus murin prendre un caractère malin, comme on l'a vu dans certaines épidémies du Mexique.

Nous rappelons qu'il est souvent délicat de se prononcer entre typhus bénin et boutonneuse.

En résumé, le diagnostic différentiel clinique est : facile en général entre typhus historique et boutonneuse ;

Difficile dans certains cas entre typhus historique et murin ;

Et très difficile, souvent impossible en l'absence de tache noire entre bénin et boutonneuse.

B. Au point de vue épidémiologique.

Nous avons dit que le typhus historique procédait généralement par épidémies surtout hivernales, que sa contagiosité était apparente.

En cas d'épidémie le problème est facile entre typhus bénin et historique, nous savons en effet, que le typhus bénin a un caractère généralement endémique, qu'il sévit surtout en été.

Mais il peut se faire que les notions d'épidémicité et de contagion puissent manquer dans un cas de ty-

phus de l'Ancien Monde comme par exemple chez un marin qui tombe malade dans un port indemne de typhus. On sait de même comme l'ont appris les épidémies du Mexique, que le typhus bénin rencontrant le pou dans une population malpropre, peut déterminer des épidémies semblables à celles du typhus historique.

Le caractère saisonnier différent de ces deux affections peut quelquefois manquer; le typhus bénin sévissant le plus fréquemment en été peut néanmoins se voir pendant toute l'année comme c'est le cas pour le typhus de Toulon.

La boutonneuse du point de vue épidémiologique a des caractères particuliers. Toujours endémique elle sévit dans nos régions méditerranéennes d'avril à novembre.

La clinique et les notions épidémiologiques peuvent mettre parfois sur la voie du diagnostic.

Il est facile *dans bien des cas*, de séparer le typhus historique du typhus bénin et de la boutonneuse comme il est souvent difficile de séparer le typhus bénin de cette dernière.

La discrimination entre ces trois affections reste souvent un problème difficile; aussi devrons-nous avoir recours au laboratoire. Les méthodes de laboratoires seules, permettent de séparer ces trois affections.

C. Au point de vue expérimental.

Nous ne rappellerons pas toutes les expériences qui ont été faites sur ces maladies; ce serait une besogne ardue et qui ne cadrerait pas avec le sujet de ce travail. Nous mentionnerons simplement les notions essentielles devant servir à bien séparer les trois affections.

Rappel des caractères expérimentaux

1° *Typhus historique*

Expériences sur le singe. — Il est de notion courante, notion reproduite par les manuels classiques, que cet animal réagit au virus historique soit par piqure de pou, soit plus simplement par frottement des fèces infectés sur la peau légèrement excoriée.

Après une incubation de cinq à sept jours cet animal fait une fièvre sérieuse qui dure 9 à 15 jours.

Disons tout de suite que cette réaction du singe se montre également avec le virus murin, cependant qu'avec ce dernier virus la réaction est moins constante et moins marquée.

Cobaye. — Cet animal est d'une grande sensibilité au virus typhique. L'injection dans le péritoine de cobaye neuf, d'une émulsion de cerveau de cobaye infecté détermine une maladie fébrile bien déterminée: après une incubation jamais inférieure à 5 jours, la fièvre s'allume, atteint rapidement 40° et dure de 6 à 10 jours.

Rat blanc. — L'injection à des rats blancs de virus « historique » soit sous forme d'émulsion de cerveau de cobaye infecté, soit d'exsudat de vaginale du même animal, détermine constamment une infection qui n'est jamais mortelle, du type « inapparent », c'est-à-dire infection sans fièvre. Cette « infection inapparente » (NICOLLE) a pour caractéristique de ne se manifester par aucun symptôme chez l'animal atteint mais l'injection d'un organe, de cerveau, par exemple, de cet animal à un animal témoin (cobaye) détermine chez ce dernier une affection typique.

La persistance du virus dans le cerveau des rats inoculés y est de courte durée (quelques jours seulement).

Poux. — WEIGL a montré que l'inoculation par voie anale de virus « historique » à ces insectes détermine une maladie généralement mortelle apparaissant vers le sixième jour.

2° *Typhus murin*

Travaux de Mooser

Orchite du cobaye, Fièvre du rat

L'étude de l'infection du singe ne permet aucune différence avec le typhus historique.

Cobaye. — L'inoculation intra-péritonéale de virus murin (du Mexique) à cet animal permet d'infecter aisément le cobaye.

Après une incubation n'excédant pas 48 heures se déclare une fièvre de durée généralement plus courte qu'avec le virus « historique ». Ce qui frappe surtout c'est l'importance de la réaction scrotale signalée par NEILL et bien décrite par MOOSER. .

Cette réaction scrotale de NEILL-MOOSER se manifeste :

1° Par une congestion marquée des tuniques vaginales ;

2° Par un exsudat important à leur niveau, souvent hémorragique.

3° Par une grande abondance de *Rickettsia* dans cet exsudat ;

4° A la surface de l'endothélium vagino-péritonéal sont des cellules endothéliales particulièrement enflammées, augmentées de volume, bourrées de *Rickettsia* au point de les faire éclater et qu'on désigne sous le nom de « cellules de MOOSER ».

Rat blanc. — Cet animal présente une fièvre de courte incubation. Si le virus provient de cerveau de cobaye infecté, on note une forte mortalité aux premiers passages; de plus, chez le mâle on détermine une réaction scrotale. Le virus persiste très longtemps dans le cerveau du rat inoculé, jusqu'à près de 70 jours qui suivent l'inoculation.

Poux. — Le pou réagit au virus murin injecté par voie anale comme il le faisait avec le virus « historique », cependant le virus murin détermine une infection commençant bien plus tôt (vers le troisième jour) et plus fréquemment mortelle.

3° Fièvre boutonneuse

L'étude expérimentale de la fièvre boutonneuse est plus récente, partant moins complète que celle des typhus historique et murin.

Singe. — Les essais d'inoculation aux singes inférieurs ont donné des résultats positifs, ces animaux réagirent mais l'infection ne put être entretenue par passages.

Cobaye. — Le virus de la boutonneuse n'est nullement pathogène pour le cobaye dans les conditions ordinaires.

CAMINOPÉTROS (1932) prétend avoir obtenu par injections intrapéritonéales de tiques écrasées prélevées sur des chiens de zones infectées (Volo) une réaction de NEILL-MOOSER.

Ces conditions sont particulières et ne permettent pas à l'heure actuelle de conclure que le cobaye est un animal réactif de la boutonneuse.

Rat. — Le rat ne manifeste également aucune atteinte après inoculation.

Cependant DURAND et LAIGRET inoculant des rongeurs de la région tunisienne, dans l'espoir de pouvoir conserver le virus au laboratoire, constatèrent que le rat blanc et la gerbille injectés de sang de boutonneux contractèrent une « infection inapparente ». Ces animaux tués le 12^e jour après l'inoculation et leur cerveau inoculé à deux volontaires communiquèrent la maladie à ceux-ci.

En résumé, dans les conditions ordinaires d'expérience, le cobaye et le rat ne réagissent pas dans la boutonneuse.

Dans cette étude expérimentale comparative nous pouvons déjà établir une différence, d'abord entre les typhus (bénin et historique) et la boutonneuse, ceux-là étant pathogènes pour animaux de laboratoire, celle-ci non et ensuite entre les deux typhus : le typhus murin a une action pathogène pour le singe moins marquée, son virus détermine une réaction de NEILL-MOOSER chez le cobaye, une infection fébrile constante, souvent mortelle, pour le rat.

Les expériences d'immunités croisées accentuent encore ces différences et permettent une meilleure discrimination. Alors qu'il existe une parenté entre typhus historique et bénin, puisque ces deux affections vaccinent l'une contre l'autre, cette similitude n'existe pas entre les typhus et la boutonneuse.

D. La réaction de Weil-Félix

La réaction de WEIL-FÉLIX consiste dans l'agglutination de certaines espèces de bactéries du groupe des *Proteus*, en particulier du *Proteus* X₁₉, par le sérum de malade atteint de typhus exanthématique.

La découverte du *Proteus* X₁₉ fut faite en 1915 à Constantinople par WEIL et FÉLIX qui l'isolèrent de l'urine d'un typhique. Cette souche de *Proteus* devait montrer des propriétés agglutinantes puissantes vis-à-vis du sérum de malade. Elle fut retrouvée dans le sang et les matières fécales.

Depuis, cette réaction à laquelle EPSTEIN et MORAWITZ en 1916 donnèrent le nom de réaction de WEIL-FÉLIX fut utilisée couramment pour le diagnostic du typhus d'abord, puis on étendit la recherche de cette réaction dans d'autres groupes de maladies voisines: Les pseudo-typhus.

Il ne s'agit pas d'une réaction spécifique mais bien plutôt d'une réaction de coïncidence.

Nous étudierons les résultats obtenus dans chacune des maladies que nous passerons en revue et d'abord dans les trois maladies déjà examinées: le typhus exanthématique, le typhus murin et la fièvre bouton-neuse.

Dans le typhus historique où elle a été le plus étudiée les taux d'agglutination sont en général élevés. On convient actuellement de n'accepter comme positives que les réactions qui donnent des agglutinations au moins égales à 1/200; on a en effet, remarqué qu'on pouvait avoir dans des proportions faibles il est vrai, des résultats positifs à un taux de 1/100 dans les typhoïdes.

Les réactions d'agglutination, en ce qui concerne le typhus murin, donnent les mêmes résultats que dans le typhus exanthématique.

Dans la boutonneuse, la réaction est toujours trouvée négative avec plusieurs souches de *Proteus*, au début de l'affection comme on a l'habitude de la rechercher dans le typhus.

Par la suite on remarqua que l'on pouvait trouver quelque agglutination au déclin de la maladie. La réaction est rarement, même dans cette condition, aussi intense que celle rencontrée avec un vrai typhus. Mais lorsqu'elle est recherchée au moment de la convalescence, à la première semaine d'apyrexie surtout, elle donne des résultats assez concluants pour permettre de comprendre la fièvre boutonneuse dans le groupe des affections à WEIL-FÉLIX positif. Il est à remarquer qu'il existe des sérums qui réagissent mieux avec le *Proteus* X₁₉ d'autres avec le *Proteus* X₂, enfin quelques-uns réagissent indifféremment à l'une et à l'autre souche.

DURAND insiste sur la nécessité d'employer dans la recherche de la réaction, en ce qui concerne la fièvre boutonneuse à la fois *Proteus* X₁₉ et X₂.

En résumé, nous rapporterons en manière de conclusion: mieux que la clinique qui souvent est en défaut, les méthodes de laboratoire permettent de bien séparer les trois affections que nous venons d'étudier.

Les virus des deux typhus vaccinant l'un contre l'autre, se classent ensemble.

La fièvre boutonneuse ne montrant aucune immunité réciproque avec les typhus, se classe à part.

Les virus des deux typhus présentent le même pouvoir pathogène pour le singe.

Ils diffèrent d'abord par leur action sur le cobaye qui montre, avec le typhus bénin, une tuméfaction des bourses, de la périorchite, une congestion parfois hémorragique, un exsudat dans tous les cas de la séreuse vaginale. Avec le virus historique, il y a retentissement sur la tunique vaginale à peine appréciable.

Ils diffèrent ensuite par leur action sur le rat. Le virus historique donne une « infection inapparente ». Avec le virus murin le rat se montre d'une sensibilité extrême qui se manifeste par une infection fébrile sévère et mort fréquente.

Le virus de la fièvre boutonneuse assez peu pathogène pour les petits singes ne l'est nullement pour le cobaye et le rat.

La réaction de WEIL-FÉLIX peut encore dans une certaine mesure aider à la confirmation du diagnostic entre les typhus et la boutonneuse. Positive de bonne heure dans le cas des typhus, elle est toujours négative au début de la boutonneuse.

DEUXIÈME PARTIE

FIÈVRES A TIQUES

FIÈVRES A ACARIENS

AUTRES QUE LES TIQUES

FIÈVRES A TIQUES

La Fièvre pourprée des montagnes rocheuses

C'est une maladie déjà ancienne qui devait exister dans la Bitter Root Valley il y a 80 ans environ.

Clinique. — Elle commence, après une période d'incubation généralement de moins d'une semaine, graduellement par frissons, mal de gorge assez fréquent.

La fièvre peu élevée s'allume bientôt accompagnée de céphalée, de douleurs sévères dans les os et les muscles. Vers le troisième jour et après un stade de congestion passive apparaît une éruption à caractère d'abord maculeux, puis purpurique ou pétéchiol.

Cette éruption commence par les chevilles et les poignets puis remonte et atteint le dos. Elle s'étend ensuite au front et à toutes les parties du corps, épargnant la face qui parfois est sombre et œdématiée. Elle persiste pendant toute la durée de la maladie, qui est variable, généralement de trois semaines.

Le malade entre alors en convalescence, qui a lieu sans complications et pendant laquelle se produit une desquamation abondante de la peau.

Epidémiologie. — Maladie endémique se manifestant au printemps et en été, de mars à juin, sur les territoires du Nord-Ouest des Etats-Unis. Plus fré-

quemment dans les Etats de Idaho et Montana que dans ceux de Wyoming, Utah, Névada, Orégon, Colorado et Washington.

La mortalité est variable: de 60 % dans l'Etat de Montana, à 18 % à celui d'Idaho.

Etiologie. — Vecteur. — La transmission par tique suggérée en 1902 par WILSON et CHOWNING fut démontrée par RICKETTS en 1906. Il s'agit du *Dermacentor venustus* qui communique la maladie soit par morsure de larve ou d'adulte, soit par écrasement de tique infectée.

Dans la nature 8 % des tiques seraient infectées.

Cette tique reste infectieuse pendant toute son existence et, comme l'a montré RICKETTS infecte sa progéniture.

Expérimentalement, on a réussi à transmettre la maladie par d'autres tiques: *Dermacentor marginatus*, *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*.

Virus. — WOLBACH avait décrit en 1916 des germes provenant de *Dermacentor* et qu'il appelait *Dermacentroxenus rickettsii*. En 1919 il les trouva analogues aux *Rickettsia* et leur donna le nom de *Rickettsia rickettsii*.

Réservoir de Virus. — Ce serait des animaux sauvages, écureuils (Woodchucks, Rocks Squirrel, Ground Squirrel) et des lapins sauvages. Ces animaux sont sensibles à l'infection mais présentent souvent des caractères d'immunité.

Expérimentation. — Les animaux de laboratoire qui réagissent sont les singes, lapins, cobayes.

Comme l'a montré BRUMPT les lapins inoculés par voie oculaire réagissent par de la kératite et de l'iritis, comme dans la fièvre fluviale du Japon et la bou-

tonneuse, mais dans cette dernière l'infection oculaire est plus légère et ne peut se faire non avec le sang mais avec des tiques.

Le cobaye réagit fortement au virus qui est très pathogène pour cet animal; celui-ci meurt souvent. Après une incubation de 2 à 10 jours se développent fièvre, rougeur et tuméfaction du testicule avec stade ulcératif terminal. Il existe des lésions hémorragiques dans cet organe.

Des *Rickettsia* sont découverts dans les cellules musculaires de la tunique moyenne et dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins du testicule et de la tunique vaginale.

WEIGL a réussi à adapter ce virus au pou bien que cet insecte n'intervienne pas dans la propagation naturelle de la maladie.

Réaction de Weil-Félix. — Dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses la réaction est positive avec les souches de *Proteus* X 19, X 2 et X K. FÉLIX prétend qu'il ne s'agit pas dans ce cas de « Main Agglutination » c'est-à-dire d'agglutination principale, mais de réaction de groupe.

Formes cliniques. — A l'heure actuelle on distingue deux types de cette maladie: 1° Un type de l'Est et 2° Un type de l'Ouest.

Ce dernier, le plus ancien, est celui qui répond en gros aux caractères cliniques que nous avons décrits précédemment.

Le type de l'Est, plus récent est un peu particulier. Il existe dans les contrées de l'Est, Maryland et Virginie; LITTERER vient d'en signaler quelques cas dans les provinces du Sud.

C'est une maladie du jeune âge présentant la même incubation que le type Ouest, de la fièvre, un pouls

rapide, de la stupeur, du délire et une éruption apparaissant de bonne heure, de même caractère que le type Ouest s'étendant cependant à la face.

L'éruption peut persister pendant des semaines sous forme de taches plus ou moins jaunâtres.

Souvent il y a augmentation de la rate et signe de KERNIG.

Parfois un petit ulcère apparaît au point d'inoculation.

La maladie, qui est rurale, a sa plus grande fréquence de mars à septembre en corrélation avec la plus grande activité de l'insecte vecteur : *la Tique des Bois* (WOODRICK) et non *Dermacentor venustus* comme dans l'Ouest, qui n'existe pas à Maryland. On a signalé aussi le rôle possible de la tique du chien *Dermacentor variabilis*.

Dans tous les cas de maladie, il y a toujours une histoire de morsure de tique.

La mortalité atteint 20 à 25 %.

Expérimentation. — Singes et lapins réagissent comme dans le type Ouest mais chez le cobaye la réaction testiculaire n'apparaît qu'occasionnellement alors qu'elle est invariable dans le type Ouest.

La réaction de WEIL-FÉLIX est positive pour les souches X 19, X 2 et X K.

SHIPLEY considère ce type comme une maladie indigène et non comme la fièvre pourprée introduite de l'Ouest.

Diagnostic. — Comme cette maladie peut se remarquer dans les régions bien éloignées de la région originale de sa découverte et qu'on peut la rencontrer en même temps et même lieu que d'autres maladies de la même famille par exemple typhus exanthématique, maladie de BRILL, typhus de ST-PAUL il y a

lieu d'établir ou de rappeler ici quelques points qui permettraient d'éviter la confusion de ces maladies.

Le typhus historique qui présente les mêmes caractères de gravité et certains signes cliniques identiques (atteinte du système nerveux) est pourtant une maladie hivernale, en rapport avec le pou, la réaction de WEIL-FÉLIX présente une agglutination cardinale (FÉLIX) pour X 19 et négative avec X K, la distribution de l'éruption est différente, enfin il n'existe pas d'immunité réciproque entre typhus historique et la pourprée.

La maladie de BRILL est à prédominance urbaine en rapport avec le rat et la puce du rat. Son incubation est plus longue, de 7 à 14 jours, l'éruption est plus tardive (du 4^e au 6^e jour), elle dure moins, l'envahissement de cette éruption est différent. La maladie de BRILL reste enfin une affection bénigne. Le pouls est rapide dans la pourprée, bien plus lent dans l'endémique. La différenciation entre endémique et pourprée est là encore la méthode de laboratoire.

L'inoculation au cobaye donne des résultats différents: il n'existe pas de réaction scrotale dans le type Est de la maladie alors qu'elle existe dans l'endémique et le type Ouest.

Il n'existe pas d'immunité croisée entre typhus endémique et pourprée (REIMANN, ULRICH et FISHER).

Boutonneuse. — Il existe dans la fièvre des Montagnes Rocheuses, la même extension de l'éruption à la paume des mains et à la plante des pieds que dans cette maladie. Pour BRUMPT il n'y aurait pas d'immunité réciproque entre boutonneuse et type Ouest. Pour BADGER cette immunité croisée existerait entre le type Ouest et la boutonneuse, d'épidémiologie voisine.

Cependant les aspects cliniques différents, la sévérité de la pourprée opposée à la bénignité de la bouton-

neuse enfin les résultats de l'inoculation au cobaye différent permettent de bien séparer ces deux affections.

Typhus de Saint-Paul (Brésil). — Plus difficile est la discrimination entre la pourprée et le typhus de Sao-Paulo que nous étudierons plus loin. Il existe la même agglutination pour X 19 et X K, la même réaction scrotale chez les cobayes et d'après les expériences de PARKER et DAVIS et de DYER sur le cobaye ces deux maladies s'immuniseraient l'une contre l'autre; elles seraient, pour ces auteurs, identiques au point de vue immunologique.

Typhus de Sao Paulo

C'est un type malin de typhus qui fut d'abord décrit à Saint-Paul du Brésil par PIZA et MONTEIRO après la guerre. Bien que dénommé typhus, la symptomatologie de cette affection est un peu particulière.

Clinique. — Le début est soudain et se manifeste par des frissons, des douleurs musculaires intenses, des vomissements bilieux fréquents. Parfois des épistaxis, et de la gengivorrhagie. Les conjonctives sont injectées; le malade a la face boursoufflée et présente de la stupeur, parfois du délire. La température est montée rapidement à 40° et après une chute de quelques dixièmes vers le troisième ou quatrième jour elle se maintient élevée pendant deux semaines environ pour décroître en lysis dans le courant de la troisième semaine. Le pouls est rapide en concordance avec la température.

Vers le troisième jour de la maladie apparaît d'abord sur les jambes une poussée roséolique qui s'étend en remontant sur tout le corps sans épargner la face, les paumes des mains et les plantes des pieds. Très vite cette éruption prend le caractère pétéchial et dure jusqu'après la fin de la température. On note souvent des phénomènes bronchitiques et pulmonaires. La rate est augmentée de volume, il y a présence d'albumine dans les urines.

La maladie sévit pendant la saison chaude, d'une manière endémique et présente une haute mortalité pouvant atteindre 70 %.

Etiologie. — Vecteur. — Les poux ont été exclus comme vecteur possible.

Les auteurs qui s'occupent de cette maladie pensent qu'elle est transmise par des tiques: *Ornithodoros rostratus* et surtout *Amblyomma cajennense* qui est très commune dans la zone où sévit la maladie. L'expérience a montré en effet que l'affection pouvait être transmise à l'homme par morsure de cette tique.

Une tique du bétail (*Boophilus microplus*) a aussi été incriminée.

Le rat serait un *réservoir de virus*.

La question étiologique est encore à l'étude, les résultats publiés ne permettent pas d'assigner à coup sûr le rôle de vecteur à *A. cajennense* ni celui de réservoir de virus au rat. Il est même probable (les auteurs brésiliens pensant que le virus peut ne pas être strictement le même à la ville et à la campagne), qu'il existe d'autres insectes vecteurs et que le rat n'est pas seul réservoir de virus.

Virus. — Il résulte des recherches des auteurs Brésiliens en particulier de MONTEIRO, que l'agent causal de la maladie est un organisme ressemblant aux *Rickettsia* déjà isolés dans d'autres typhus. MONTEIRO propose de lui donner le nom de *Rickettsia braziliensis*.

Etude expérimentale. — Les singes (*Macacus rhesus*) sont très sensibles à l'infection, ils présentent une forte mortalité.

Les cobayes meurent dans la proportion de 70 %; ils manifestent fièvre et réaction scrotale avec présence de *Rickettsia* dans les lésions testiculaires.

Si le virus est introduit dans la chambre antérieure de l'œil, on trouve après réaction locale inflammatoire (Iritis, Conjonctivite) des *Rickettsia* dans les cellules endothéliales de la membrane de DESCMET. La réac-

tion est identique chez les singes et les cobayes. La lésion peut être produite en série d'œil infecté à œil sain. Les animaux ayant réagi sont immunisés contre toute infection ultérieure.

Chez les lapins, la maladie n'est pas meurtrière.

Les rats font une « infection inapparente ».

Les expériences de transmission par tiques ont montré à MONTEIRO, DA FONSECA, PRADO que *Amblyomma cajennense* surtout infectée par morsure sur cobaye malade était capable, après quelques jours d'incubation (environ 13) de transmettre la maladie à d'autres cobayes. Des *Rickettsia* ont pu être démontrés sur les coupes et les étalements de ces tiques infectées.

Réaction de Weil-Félix. — Elle est positive avec *Proteus* X 19 et X 2 à un haut titre. FÉLIX a trouvé qu'il existait en outre dans le sang des malades, des agglutinines pour *Proteus* XK. LIMA a obtenu des agglutinations positives à de hauts titres avec une souche qui correspondait au virus de Sao-Paulo au point de vue antigénique. FÉLIX proposa de désigner cette souche sous le nom de *Proteus* XL (pour rappeler qu'elle avait été isolée par LIMA).

Diagnostic. — Le typhus historique ne présente pas la même extension de son éruption, il n'agglutine pas la souche XK comme le fait le typhus de Sao-Paulo, ses caractères épidémiologiques sont différents.

Le typhus endémique est moins sévère et n'agglutine pas non plus la souche XK.

Nous avons dit en étudiant le diagnostic de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ce qu'on pensait du rapport de cette maladie avec le typhus de Saint-Paul; nous n'y reviendrons pas.

Tick typhus

En Afrique Orientale et en Afrique du Sud sévit une maladie du groupe des fièvres exanthématiques occasionnée par la morsure de tiques et qui est décrite sous des noms différents suivant les lieux où elle advient : typhus de Kenya, typhus de Rhodesie, fièvre de Prétoria, fièvre de Natal, Tick bite fever, etc... Il semble bien qu'il s'agisse, d'après la lecture des rapports de divers auteurs d'une maladie unique, qui prend les aspects cliniques un peu différents à cause d'une adaptation du virus à des vecteurs différents, d'une différence de latitude etc...

Nous nous occuperons de deux types qui sont les mieux décrits : l'African Tick typhus et le typhus de Kenya.

African tick typhus

C'est une maladie bénigne, la plus bénigne de toutes les maladies de la famille des typhus.

La période d'incubation dure de 7 à 10 jours ; la première manifestation clinique de l'affection est un « primary sore » (ulcère primaire). C'est une petite lésion nécrotique au niveau de la piqûre de l'insecte vecteur, qui s'accompagne invariablement d'un empâtement douloureux des ganglions lymphatiques drai-

nant le territoire de la piqûre. Elle est suivie d'une fièvre élevée s'accompagnant de céphalée, de photophobie, parfois d'hallucinations et de délire.

Vers le troisième jour apparaît une éruption papuleuse qui couvre toute la surface du corps y compris la paume des mains et la plante des pieds.

Bientôt tous les symptômes s'atténuent et disparaissent, la maladie n'excédant pas dix jours.

Étiologie. — La maladie semble en étroite relation avec la piqûre d'une tique: *Amblyomma hebraeum* qui ne pique l'homme qu'au stade larvaire seulement (PIJPER et Hélène DAU). Cette larve est microscopique de sorte qu'elle passe souvent inaperçue.

D'autres tiques ont été suspectées: *Margaropus annulatus decoloratus*, *Rhipicephalus simus*, occasionnellement *Rhipicephalus sanguineus*.

Le réservoir de virus n'est pas connu.

Epidémiologie. — C'est une maladie de la saison chaude, elle sévit d'une manière endémique de Kenya à Capetown. On la retrouve à Natal, Lourenço-Marquez, Prétoria... Elle n'est pas meurtrière.

Expérimentation. — La réaction de WEIL-FÉLIX est positive avec X 19, X 2 et surtout X K. Les titres d'agglutination vont croissant pendant la défervescence et la convalescence.

Les cobayes réagissent par de la fièvre (semblable à celle de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses), Les cobayes qui ont réagi au typhus bénin qu'on trouve également dans les mêmes régions sont immunisés contre l'infection ultérieure de virus de tick typhus mais non réciproquement.

PIJPER et H. DAU ont découvert dans les nodules contenus dans les cerveaux de cobayes infectés, des corps ressemblant aux Rickettsia.

Diagnostic. — La maladie peut être comparée cliniquement à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses qui est pourtant plus sévère et chez laquelle manque l'ulcère primaire.

Au typhus tropical de Malaisie (forme rurale) qui présente parfois l'ulcère primaire.

Au tick typhus de l'Inde (MÉGAW) qui présente le même petit ulcère primaire et des manifestations cliniques assez voisines. Peut-être s'agit-il de la même maladie ?

A la boutonneuse, mais celle-ci n'est pas pathogène pour le cobaye et n'agglutine pas *Proteus* X K.

Typhus de Kenya

Il est connu dans la colonie Anglaise de Kenya depuis plus de 20 ans. On l'appelle aussi dans ce pays: Spotted Fever.

Clinique. — C'est une maladie sporadique sévissant pendant la saison pluvieuse et qui débute brusquement par de la température et des douleurs sévères généralisées.

Vers le cinquième jour de la maladie apparaît, précédée par un stade de congestion passive temporaire, une éruption profuse maculo-papuleuse s'étendant à tout le corps y compris paume des mains et plantes

des pieds. Elle reste visible plus d'une semaine après la chute de la température qui a lieu vers la fin de la deuxième semaine.

On découvre habituellement l'existence d'un « ulcère primaire ». C'est une marque de la dimension d'une pièce de un franc d'aspect irrité avec une petite ulcération au centre. Cet ulcère est généralement attribué par les malades à la piqûre d'un insecte. Les lymphatiques drainant le territoire de la piqûre sont enflammés et les ganglions correspondants sont augmentés de volume et congestionnés.

La rate est souvent légèrement augmentée de volume.

La maladie est peu sévère, la mortalité nulle. ROBERT et TONKING croient que l'affection est communiquée par la piqûre de la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*.

Expérimentation. — Les cobayes inoculés avec une émulsion d'ulcère primaire réagissent comme avec le virus murin c'est-à-dire avec fièvre, réaction testiculaire et présence de *Rickettsia* dans la tunique vaginale. Cette réaction peut être passée en série à d'autres cobayes neufs.

Des tiques de chien *Rhipicephalus sanguineus* émulsionnées et injectées à des cobayes déterminent chez ces animaux, comme l'ont montré ROBERT et TONKING, fièvre et réaction testiculaire.

La réaction de WEIL-FÉLIX est positive au *Proteus* X 19.

Nous retrouvons dans cette maladie une symptomatologie analogue à celle de l'African Tick typhus : présence d'ulcère primaire, même éruption, fièvre, bénignité identique, entremise de tiques comme agent vecteur. Des recherches complémentaires, surtout d'ordre expérimental, permettront peut-être de les considérer comme une seule et même affection.

Indian tick typhus

C'est une forme de typhus à tiques qui avait été observée déjà en 1913 par le Colonel MAC KECHNIE qui ne publia pas ses observations. Depuis 1921 MEGAW s'en est occupé. Il la décrit comme une maladie des hautes montagnes de l'Himalaya, sévissant dans les régions des monts Kumaon à Bhim Tal et Sal Tal au-dessus de 1.500 mètres d'altitude.

En 1916 MEGAW avait été mordu par une tique et contracta 21 jours après la maladie.

Clinique. — Après une période d'incubation de quelques jours (21 dans l'autoobservation de MEGAW) la maladie s'installe brusquement avec fièvre sévère de type irrégulier qui dure 11 à 14 jours.

Du troisième au cinquième jour apparaît une éruption maculo-papuleuse qui devient bientôt pétéchiale et qui s'étend à tout le corps y compris la face, la paume des mains et la plante des pieds.

Au niveau de la piqûre de l'insecte vecteur on note un petit ulcère que les auteurs comparent à la « tache noire » de PIÉRI.

La maladie est peu grave, la mortalité faible. Les blancs seraient particulièrement atteints.

On ne peut encore assigner un rôle vecteur certain à un insecte quelconque, cependant il semble que les tiques doivent jouer un rôle dans la transmission comme le montre l'autoobservation de MEGAW et le fait que quelques malades étaient en contact avec des chiens infestés de tiques.

La réaction de WEIL-FÉLIX non encore recherchée d'une manière adéquate est trouvée négative en général.

Il semble, comme nous le supposions à propos de l'African Tick typhus que la maladie aux Indes soit semblable à celle de l'Afrique du Sud.

FIÈVRES A ACARIENS AUTRES QUE TIQUES

Fièvre fluviale du Japon

Encore appelée Kedani Fever, Tsutsugamushi a été pendant longtemps reconnue comme endémique le long de certaines rivières du Japon, de Formosa et de Chine.

Au début elle fut prise pour du typhus et ce n'est guère qu'en 1879 qu'elle fut scientifiquement étudiée par BALZ et KAWAKAMI qui l'appelèrent « Fièvre des inondations » ils la considéraient comme infectieuse.

En 1891-93 KITASATO soutint qu'elle était due à des piqûres d'acariens. D'autres recherches ont été entreprises en 1904 par ASAKAWA et MIYAJIMA, en 1906-1914 par KATISHIMA et MIYAJIMA.

Aujourd'hui elle est assez bien connue, on sait qu'elle est transmise par la larve d'un acarien: *Trombidium akamushi*.

Symptomatologie. — Après une période d'incubation de quatre à dix jours qui suivent la piqûre de l'insecte la maladie s'installe brusquement par frissons, céphalée, fièvre qui s'élève au-dessus de 38° atteint son maximum en trois ou quatre jours à 40° et dure trois semaines.

Le lieu de la piqûre toujours très évident siège sur les avant-bras, les parties génitales ou la paroi abdominale. Il se forme à ce niveau une petite plaque de gangrène de quelques millimètres de diamètre qui

donne naissance à une ulcération: le « Primary Sore » (ulcère primaire). Les ganglions lymphatiques correspondants au territoire de la piqûre donnent lieu à un bubon très téréfié qui ne suppure jamais.

Du cinquième au neuvième jour apparaît un exanthème légèrement papuleux apparaissant d'abord sur la poitrine ou le visage et s'étendant ensuite aux avant-bras, aux jambes et au tronc sans épargner la plante des pieds et la paume des mains. Il disparaît généralement en une semaine.

En cas de guérison la température tombe rapidement, la plaie consécutive à la morsure de l'insecte se cicatrise lentement.

Une première atteinte confère une immunité relative, les attaques suivantes étant bénignes.

Suivant les épidémies il y a mort dans la proportion de 10 à 60 %. Cette mort apparaît dans le courant de la deuxième septenaire.

Etiologie. — Vecteur. — KITASATO avait pressenti le rôle joué par la piqûre d'acariens dans la transmission de la maladie; mais ce sont les travaux des Japonais TANAKA, KITASHIMA, MIYAJIMA, HAYASHI; des Américains ASHBURN et CRAIG qui établirent que la maladie était transmise par la piqûre d'un acare, l'« acare rouge »: *Trombicula akamushi* au stade larvaire.

Cette larve microscopique s'attaque à l'homme et lui inocule le virus avec la sécrétion salivaire.

Virus. — Sa nature a été longtemps discutée. Pour HAYASHI ce serait un piroplasma (*Theileria tsutsugamushi*) d'autres ont pensé à une forme de virus invisible mais non filtrante qui serait fixée sur les leucocytes.

Aujourd'hui les auteurs japonais inclinent à penser que le virus est un organisme ayant des caractères

ressemblant étroitement aux *Rickettsia prowazecki* trouvés chez les poux infectés de typhus et aux *R. Rickettsii* trouvés chez les tiques infectées de fièvre des Montagnes Rocheuses.

OGATA donne le nom de *Rickettsia tsutsugamushi* à ces corps qu'il décrit dans les testicules de lapins en expérience.

KAWAMURA avait montré de semblables corps (Gram négatif et colorés par Giemsa) chez les arthropodes vecteurs et les appelait *Rickettsia akamushi*.

EN 1950, NAGAYO en montra dans la chambre antérieure de l'œil de lapin infecté et proposa le nom aujourd'hui le plus fréquemment employé de *Rickettsia orientalis*.

Epidémiologie. — Ce n'était pas sans raison que la dénomination de « Fièvre des inondations » avait été donnée à la maladie. Au Japon en effet, elle n'apparaît que sur certaines parties des bords de rivières sujettes aux inondations. Ces terrains se prêtent à la culture du chanvre, aussi les travailleurs récoltant cette plante paient-ils le plus lourd tribut à la maladie. Ce fait explique en même temps le caractère saisonnier de l'affection qui sévit de juin à octobre.

L'invasion des eaux chasse les rongeurs de leur terrier de sorte que l'affection commence avec l'apparition des souris des champs vecteurs de larves akamushi. HAWAMURA, HATORI et leurs collaborateurs ont en effet montré que le réservoir de virus dans la nature était un campagnol (*Microtus montebelloi*). Les rates de ces animaux pris dans des régions infectées communiquent régulièrement l'infection aux animaux sensibles.

D'autres animaux ont été incriminés comme réservoir de virus, on cite des rats (*Mus rattus*, *Mus decu-*

manus, *Mus jerdoni*) ; de nombreux oiseaux, ce qui expliquerait le transport facile de virus d'une île à une autre. Tous ces animaux sont infestés par les larves akamushi.

Il n'est pas qu'au Japon que la maladie est découverte. On l'a signalée en Chine, aux Iles Philippines, en Australie (Province de Queensland) ; dans l'Ile Formose on lui a donné en 1904 le nom de « Batran Fever » ; elle a là des caractères épidémiologiques un peu différents ; bien qu'encore une maladie des champs, des rives de fleuves elle paraît indépendante des inondations ; sa mortalité n'atteint guère que 8 %.

A *Sumatra*, SCHUFFNER et WACHSMUTH, en 1908, la décrivirent sous le nom de « pseudo typhus de Deli » ; on la désigna ensuite sous celui de « pseudo typhus de SCHUFFNER » enfin aujourd'hui on l'appelle « Mite Fever » (fièvre à acare).

DOWDEN en 1915 en a signalé un cas qui paraissait douteux. Depuis, FLETCHER et FIELD en 1926, LESSLAR, LEWTHWAITE l'ont séparée d'une autre fièvre qui sévit dans ce pays et qui appartient aussi au groupe des pseudo typhus, le typhus tropical dans sa forme rurale (Scrub typhus) que nous étudierons plus loin.

En Malaisie ce ne serait plus *Trombicula akamushi* qui serait vecteur mais un autre acarien *Trombicula deliensis* parasite du rat.

Pour KOUWENAAR et WOLFF elle serait semblable au scrub typhus et séparée de la Tsutsugamushi.

L'inoculation à des cobayes de virus est souvent fatale et des *Rickettsia* sont trouvés par ces auteurs dans l'exsudat péritonéal.

Etude expérimentale. Singes. — Piqués par des acariens, ils présentent une maladie typique ressemblant à celle de l'homme, avec fièvre, ulcère primaire,

engorgement ganglionnaire. Ils sont immunisés après guérison. Ces animaux sont très susceptibles au virus, il suffit en effet de 0 cc. 1 de sang de malade pour infecter un singe.

Le Cobaye réagit faiblement par « infection inapparente ».

Le Lapin réagit bien au virus.

OGATA en 1928 à l'aide d'injection testiculaire détermine une orchite avec présence de *Rickettsia tsutsugamushi*. NAGAYO et ses collaborateurs emploient le procédé d'injection de virus dans la chambre antérieure de l'œil. Cette injection est suivie, après incubation de sept à neuf jours, d'une inflammation locale spécifique (Iritis, hyperémie, œdème et tuméfaction de la cornée) qui guérit en deux semaines. Cette lésion peut être transmise en série à d'autres lapins à l'aide d'humeur aqueuse d'animal infecté.

Un œil guéri de son inflammation est immunisé contre l'injection ultérieure de substance infectante.

Cette lésion oculaire peut être produite également chez le cobaye et chez le singe mais alors que le cobaye et le lapin ne manifestent aucun signes généraux le singe présente en même temps une infection générale avec fièvre ressemblant à celle de l'homme.

NAGAYO mit en évidence dans les cellules endothéliales de la membrane de DESCMET d'œil infecté la présence de *Rickettsia orientalis*.

Réaction de Weil-Félix. — Elle est généralement négative au Proteus X 19.

En Malaisie FLETCHER la trouva positive avec la souche K à une dilution de 1/200. WOLFF obtient des résultats positifs avec cette souche à des dilutions de 1/1000°. Cette réaction positive n'apparaît habituellement que vers la fin de la fièvre ou juste après.

Diagnostic. — La Tsutsugamushi peut rappeler par sa gravité, son éruption, sa haute température le typhus de l'Ancien Monde. Elle s'en différencie par son épidémiologie, son ulcère primaire, une différence dans l'agglutination des proteus enfin, il n'existe pas d'immunité réciproque entre ces deux affections.

La fièvre des Montagnes Rocheuses se rapproche de la fluviale du Japon par le caractère de gravité, l'endémicité, l'extension de l'éruption à la plante des pieds et aux paumes des mains. Cependant ces deux maladies ont des agglutinines différentes pour les Proteus et il n'existe pas d'immunité réciproque entre elles.

Il est une maladie qui pourrait prêter à confusion avec la Tsutsugamushi; il s'agit du typhus tropical dans sa forme rurale, le scrub typhus qui présente les mêmes pouvoirs agglutinants vis-à-vis du Proteus X K. Ces deux maladies coexistent sur le même territoire en Malaisie; WOLFF pense qu'elles sont causées par le même virus mais véhiculées par des vecteurs différents: l'un, celui de la fièvre japonaise causant un ulcère local et un bubon, l'autre non.

Typhus de Malaisie

En Malaisie la question du typhus est assez embrouillée. Plusieurs maladies du groupe s'y rencontrent. Nous avons dit, en étudiant la fièvre fluviale du Japon, que cette maladie s'étendait en Malaisie; elle voisine avec d'autres formes de typhus qui sont plus spéciales à ce pays, en particulier deux types de « typhus tropical » que FLETCHER et LESSLAR ont étudiés: Un type des campagnes et un type des villes. Ils ont tous deux des manifestations cliniques assez voisines, de sorte que ce n'est guère que sur les terrains sérologique et épidémiologique qu'on peut les séparer comme l'ont montré ces auteurs.

Ce typhus tropical en Malaisie est devenu depuis 1922, date de sa découverte, à la fois plus connu et mieux dépisté.

Clinique. — L'incubation varie entre 11 et 21 jours; le début est soudain avec frissons, céphalée, température montant régulièrement pour atteindre son maximum (39°5 à 40°) vers le douzième jour. Elle s'y maintient pendant deux jours et décline assez rapidement.

Le pouls est accéléré et il existe du délire dans un tiers des cas. Une éruption apparaît du quatrième au sixième jour, d'abord sur la poitrine puis sur l'abdomen, les flancs, les membres et en quelques cas la face qui devient rouge et les yeux congestionnés. Il y a absence d'enanthème.

Epidémiologie. — Dans ce chapitre, ainsi qu'à propos de la sérologie, nous mettrons en parallèle les deux types de typhus de Malaisie.

1° Type des villes, type urbain ou shop typhus (de l'anglais shop = magasin). Cette dernière désignation a été donnée parce qu'on a remarqué que cette forme advenait avec plus de fréquence chez les personnes qui travaillaient dans les magasins (surtout des magasins de grains, les silos).

Ce type apparaît sporadiquement dans toute la contrée à n'importe quelle saison de l'année.

Le vecteur et le réservoir de virus n'ont pas encore été dépistés. Cependant on soupçonne beaucoup les rats comme réservoir et leurs puces comme vecteur. De sorte que par son aspect clinique, sa mortalité qui est nulle, cette forme se rapproche du typhus bénin des Etats-Unis. De nombreux cas d'ailleurs sont souvent décrits en Malaisie sous le nom de maladie de BRILL. Nous verrons que par ses caractères sérologiques elle se rapproche encore de cette dernière.

2° La forme rurale encore appelée scrub typhus (de l'anglais to scrub = récurer) est une maladie de la pleine campagne, maladie des broussailles, apparaissant parmi les travailleurs des plantations — surtout coolies — qui sont employés à défricher les vieilles plantations. Les rats des champs dans ces zones sont très nombreux, qui sont porteurs d'acariens, aussi ont-ils été incriminés: le rat comme réservoir de virus, les acares comme vecteurs. On a récemment incriminé l'écureuil qui pourrait, comme le rat, servir de porteur de virus. Le pou a été exclu définitivement.

Les cas sont surtout sporadiques, ils apparaissent pendant toute l'année sans qu'on puisse noter une influence saisonnière quelconque.

Ce type est bien plus fréquent que le type urbain, l'on compte en effet un cas de shop typhus pour quinze de scrub typhus. Il est aussi plus sévère puisqu'on a noté une mortalité variant de 7 à 12 % suivant les statistiques.

Ce type se rapproche de la fièvre fluviale du Japon par son épidémiologie et sa sérologie (ils agglutinent la même souche de proteus) et lorsqu'il arrive, comme le fait a été rapporté, que la morsure de l'insecte vecteur détermine au point d'inoculation une petite ulcération pouvant simuler le « Primary Sore » de la Tsutsugamushi, le diagnostic est des plus difficiles. Cependant généralement cet ulcère primaire et son bubon satellite manquent.

Etude expérimentale. — Les cobayes réagissent dans une petite proportion de cas. Cependant LEWTHWAITE en mettant les cobayes à une diète déficiente en vitamines en infecte dans une proportion de 70 %. Ces animaux réagissent alors avec fièvre, tuméfaction scrotale et exsudat hémorragique de la vaginale. Les étalements de tunique vaginale infectés montrent, après coloration au Giemsa des microorganismes semblables aux *Rickettsia* trouvés dans les typhus européen et mexicain.

Lapins et rats réagissent. Le rat parfois par une réaction scrotale. Chez le lapin, LEWTHWAITE détermine par injection intraoculaire de virus une réaction semblable à celle de la Tsutsugamushi (Iritis, trouble de l'humeur aqueuse et présence de *Rickettsia* dans la membrane de DESCOMET).

Réaction de Weil-Félix. — Cette réaction appliquée depuis sa découverte à toutes les maladies ayant quelque ressemblance avec le typhus vrai fut essayée dans les cas malais.

Au début les résultats obtenus en employant la souche de *Proteus* X 19 ordinaire ne furent positifs que dans un nombre infime de cas au point qu'on considérait le typhus de Malaisie comme une maladie à WEIL-FÉLIX négatif. Plus tard les sérums de malades furent essayés avec une souche particulière obtenue de l'Institut Lister (souche Bland Sutton) qu'on appelle souche KINGSBURY — par abréviation souche X K — dans les laboratoires malais.

Cette souche a ceci de particulier qu'elle ne donne pas lieu en solution peptonée à la production d'indol à l'instar de toutes les autres souches de *Proteus*. On s'aperçut bientôt qu'il y avait dans les Etats malais deux groupes de cas, l'un donnant une réaction positive avec la souche non indologène K, un deuxième donnant une réaction positive avec le *Proteus* X 19 et non avec X K.

Aujourd'hui il est établi que la souche K est spécifique pour les cas de Scrub typhus qui donnent une réaction négative avec les souches ordinaires; le Shop typhus donnant une réaction négative avec X K et positive avec X 19 et X 2.

Diagnostic. — Nous avons dit chemin faisant que le type rural se rapprochait de la fluviale du Japon par son aspect clinique (en dehors cependant des deux gros signes de la Tsutsugamushi: ulcère primaire et bubon), par son étiologie, le Scrub typhus étant probablement en relation avec un acarien comme la fièvre du Japon, par sa sérologie. WOLFF les considère comme deux manifestations différentes d'un même virus qui se serait adapté à deux vecteurs différents.

Le typhus urbain rappelle la maladie de BRILL cliniquement, sérologiquement et dans une certaine mesure expérimentalement. Des expériences d'immunité croisée manquent qui pourraient élucider la question.

Le typhus d'Australie

C'est une maladie bénigne, non contagieuse, de courte durée, ayant quelque ressemblance avec la maladie de BRILL, qui apparaît sous forme de petites épidémies comme celle d'Adelaïde en 1922 rapportée par HONE (d'où le nom de typhus de HONE donné parfois à l'affection). La mortalité est basse.

Symptomatologie. — Après une incubation de dix jours environ la maladie se manifeste par malaises généraux, faciès vultueux, suffusions conjonctivales et température élevée.

Au bout de cinq à sept jours apparaît une éruption maculo-papuleuse rose ou rouge ne disparaissant pas à la pression. Elle débute par la poitrine et l'abdomen s'étend dans le dos, les jambes sans atteindre les plantes des pieds ni les paumes des mains.

Cette éruption disparaît assez rapidement en même temps que la température vers la fin de la deuxième semaine. La température tombe en lysis.

La réaction de WEIL-FÉLIX est positive au *Proteus* X 19 et n'apparaît jamais avant la deuxième semaine.

Epidémiologie. — La maladie a sa plus grande fréquence en été-automne et advient surtout chez des personnes travaillant dans des maisons d'alimentation, lieux d'attraction pour les souris et les rats; d'ailleurs la maladie est connue en Australie sous le nom de « Mouse fever » (fièvre des souris). On la rencontre

aussi chez les travailleurs des champs de cannes à sucre et serait alors en relation avec des acariens !

Elle apparaît à des moments et en des lieux où l'on constate une forte mortalité chez les souris qui sont couvertes de parasites : des puces *X. Cheopis*, *Ctenopsylla musculi*; des poux *Polyplax spinulosum* et un acarien *Laelaps echidninus* tous parasites qui pourraient jouer un rôle dans le transport de l'affection (sauf *C. musculi* qui ne pique pas volontiers l'homme) (BRUMPT).

Le pou de l'homme a été exclu comme vecteur possible.

HONE et STRONG au cours d'une petite épidémie ont suspecté les charançons des blés comme vecteurs.

En somme rien de précis sur l'étiologie et l'épidémiologie de cette affection.

Il n'existe que de bonnes probabilités sur le rôle possible des souris et des rats comme réservoirs de virus, leurs parasites comme vecteurs. L'étude expérimentale n'a pas été suffisamment poussée pour nous apporter des renseignements complémentaires utiles.

TABLEAU SYNOPTIQUE
DES
TYPHUS ET PSEUDO-TYPUS

TABLEAU SYNOPTIQUE DES

MALADIES	DISTRIBUTION géographique	VECTEUR HABITUEL	VIRUS (Rickettsia) ?	RÉSERVOIR de Virus
I. — Groupe du				
T. Exanthématique.....	Monde entier.	Pou.	R. Prowazeckii	Homme
T. Murins	M. de Brill.....	—	Puce : x. Cheopis	Rat
	Tabardillo.....	Mexique.	Pou et puce,	—
	F. Nautique.....	Toulon.	Puce du rat et Gamasiidé.	—
	Shop-Typhus de Malaisie	Villes de Malaisie	Puce du rat ?	Rat ?
II. — Groupe des				
Fièvre boutonneuse.....	Région méditer- ranéenne.	Rhipicephalus sanguineus.	Rickettsia	Chien
F. pourprée des montagnes rocheuses	Type Ouest.....	Dermacentor venustus.	R. Rickettsii	Lapins sauva- ges, écureuil
	Type Est.....	Tiques des bois. Tique du chien (D. Variabilis).	—	Chien ?
	T. de Sao Paulo	Brésil.	Amblyomma cajennense.	R. brasiliensis
African Tick-Typhus.....	Afrique du Sud et du Sud-Est.	A. hebraeum	R ?	Chien ?
Typhus de Kénia.....	Kénia.	R. sanguineus ?	R	Chien ?
Indian Tick-Typhus.....	Himalaya.	?	?	Chien ?
III. — Groupes des Fièvres				
Fièvre fluviale du Japon	Japon. Chine. Sumatra.	Trombicula akamushi.	R. Orientalis	Campagnol ± microtus montebellii
Scrub-Typhus de Malaisie	Campagne de Malaisie.	?	R ?	Rat ? Écureuil ?
F. des Souris.....	Australie.	?	?	Souris ?

TYPHUS ET PSEUDO-TYPHUS

ULCÈRE d'inoculation	RÉACTION de Neill-Mooser chez Cobayes normaux	RÉACTION DE WEIL-FELIX aux Proteus			SAISONS	INCUBATION moyenne en jours	DURÉE en jours	MORTALITÉ
		X 19	X 2	X K				
Typhus								
Absent	Occasionnelle	+++	+	—	Hiver	12 jours	15 - 20	15 à 50 %
—	Présente	+++	?	—	Été	—	—	Faible
—	—	+++	?	—	Été	—	—	—
—	—	+++	?	—	Toute l'année	—	—	—
—	—	+++	+ ?	—	Toute l'année	11 - 21	15	—
Fièvres à tiques								
Dans 50 % des cas	Absente	+	+	—	Été	3 - 6	12 - 15	Très faible
Absent	Présente avec Gangrène	+	+	+	Printemps-Été	Moins de 7	21	18-60 %
Absent	Occasionnelle	+	+	+	—	—	—	20 %
Non signalé	Présente	+++	+	+	Été	?	21	jusqu'à 70 %
Présent	—	+	+	+++	—	7 - 10	10	Nulle
—	—	+	?	?	Printemps-Été	?	15	—
—	?	?	?	?	Été	jusqu'à 21	15	—
à acariens autres que tiques								
Présent	Absente	—	—	+++	Été	4 - 10	21	10-60 %
Présent parfois	Absente	—	—	+++	Toute l'année	11 - 21	15	7-12 %
Absente	Non contrôlée	+	?	?	Été-Automne	10	15	Faible

CONCLUSIONS

Nous connaissons maintenant l'essentiel de chacune des maladies que nous devons étudier et qu'on pourrait désigner sous le nom général de *Fièvres exanthématiques*.

D'un côté se classent les maladies du groupe des typhus (groupe I) qui se vaccinent réciproquement et qui agglutinent d'une manière presque analogue, les mêmes souches de *Proteus*. Elles ont de plus, comme agents vecteurs exclusifs, des insectes.

De l'autre côté se classent les maladies des groupes 2 et 3, différentes des maladies du groupe 1 en ce qu'elles ne présentent pas de vaccinations réciproques avec les maladies de ce groupe, qu'elles se comportent différemment vis-à-vis des *proteus* enfin elles sont transmises par des tiques ou autres acariens.

S'il existe une grande diversité de formes, chaque chercheur voyant dans la maladie qu'il décrit une entité nouvelle, différant des types déjà connus par quelque trait nouveau: clinique, sérologique, expérimental, cela tient en grande partie à l'ignorance dans laquelle on se trouve de tout ce qui touche l'agent responsable, le virus, les *Rickettsia*, si toutefois ces corps sont les véritables facteurs étiologiques.

De ce virus on ne sait rien de précis, sa recherche est des plus difficiles, ses caractères morphologiques ne sont pas très bien établis, quant à sa culture, elle ne peut se faire sur milieux ordinaires. La preuve cruciale, pasteurienne du rôle causal qu'il joue ne

peut être encore donnée. De plus on ne peut à l'heure présente qu'émettre des hypothèses sur les relations des *Rickettsia* et des *Proteus*.

Sont-ils deux microbes différents, absolument étrangers ou bien deux aspects différents d'un même organisme protégé se présentant sous forme bactérienne (*Proteus*) ou sous forme filtrante, à peine visible (*Rickettsia*) ? C'est là l'avis de Mademoiselle FEJGIN. Ou bien encore sont-ils deux maillons visibles d'une chaîne dont le dernier anneau, vraiment efficient, serait le virus typhique qui échappe à notre investigation ?

Un jour peut-être arriverons-nous à le savoir. Nous verrons alors probablement entrer dans le même cadre toutes les maladies du groupe des fièvres exanthématiques qui en somme paraissent bien voisines.

Quoi qu'il en soit de ces considérations, on ne peut nier la parenté de toutes ces fièvres. Ch. NICOLLE croit à leur commune origine qu'il place chez les petits rongeurs des terriers transportant un virus unique. Ce virus serait transmis des uns aux autres par des acariens et par des puces. L'homme serait atteint accidentellement et contracterait une infection endémique.

Venant à rencontrer le pou, le virus augmenterait de virulence et donnerait lieu, puisque cet insecte est un parasite habituel de l'homme, à une maladie épidémique.

Le danger social réside alors dans le risque de cette propagation du virus toujours possible. Seuls jusqu'à présent les procédés de destruction des poux restent les meilleurs moyens de lutter contre une épidémie éventuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON (G. V. M.). — *Kenya Med. Jl.*, 1925, II, n° 2, pp. 42-48.
- ANINGSTEIN (L.). — *Malayan Med. Jl.*, 1930, V, n° 2, pp. 62-64.
Annual Report of the Institute for Med. Research (Année 1924). Kuala Lumpur (Etats Malais). Résumé dans *Trop. Dis. Bull.*, 1926, XXIII, p. 888.
- Ibid* (Année 1931). — Résumé dans *Trop. Dis. Bull.*, 1933, XXX, p. 637.
- ARKWRIGHT (J. A.). — *Jl. Roy. Army. Med. Corps.*, 1924, XLII, n° 6, pp. 447-452.
- ARKWRIGHT, ATKIN, et BACOT. — *Parasitology*, 1921, XIII, n° 1, pp. 27-36.
- AUDIBERT (V) et MURAT. — *Marseille-Med.*, 1929, LXVI, n° 36, p. 799.
- BAELET. — *Ann. de Med. et de Pharm. Colon.*, 1928, XXVI, n° 4, pp. 409-417.
- BADGER (L. F.). — *Publ. Health Rep.*, 1932, XLVII, n° 53, pp. 2365-69.
- BADGER (L. F.). — *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1933, XIII, n° 2, pp. 179-190.
- BADGER (L. F.). — *Publ. Health Rep.*, 1933, XLVIII, n° 19, pp. 507-511.
- BALFOUR (A.). — *Kenya Med. Jl.*, 1925, I, n° 12, pp. 352-358.
- BANERJEE. — *Indian Med. Gaz.*, 1927, LXII, n° 5, p. 264.
- BEROS et BALOZET. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1929, XXII, n° 8, pp. 712-728.
- BIGGAM (J.). — *Jl. Roy. Army. Med. Corps.*, 1932, LIX, n° 2, pp. 96-109.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *Arch. Inst. Pasteur Hellenique*, 1931, II, n° 3, p. 459.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *Bull. Ac. Med.*, 1931, CV, pp. 620-24.

- BLANC et CAMINOPETROS. — *Ibid*, 1931, CV, pp. 884-90.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVIII, n° 35, p. 853.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *C. R. Ac. Sci.*, 1931, CXCH, n° 25, pp. 1682-84.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *Ibid*, 1931, CXCH, n° 4, p. 258.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *Ibid*, 1931, CXCH, n° 8, p. 374.
- BLANC et CAMINOPETROS. — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XX, n° 4, pp. 343-394.
- BLANC, NOURY, BALTAZARD (M.) et BARNEOUD. — *Bull. Ac. Méd. séance du 31 oct.* 1933, pp 274-282.
- BOINET et PIERI (J.). — *Bull. Ac. Méd.*, 1927, XCVIII, n° 31, pp 173-182
- BOINET, PIERI (J.) et DUNAN. — *Presse Med.* 1928, XXXVI, n° 87, pp. 1377-79, et dans *Marseille Méd.*, 1928, LXV, n° 34, pp. 703-705.
- BOINET, PIERI (J.) et DUNAN. — *Bull. Ac. Méd.*, 1928, C, n° 33, pp. 949-960.
- BONNIN (H.). — *Revue Coloniale*, 1932, sept., n° 39.
- BOUSQUET (A.). — *Marseille Méd.*, 1929, LXVI, n° 36, p. 806.
- BURNET et DURAND. — *Soc. Path. exot.*, 1929, XXII, n° 2, pp. 85-94.
- BURNET, DURAND et OLMER (D.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1928 CLXXXVII, n° 24, p. 1170.
- BURNET, DURAND et OLMER (D.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1928 CLXXXVII, n° 23, p. 1084.
- BURNET et OLMER (D.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1927, XVI, n° 4, pp. 317-332.
- BURNET et OLMER (D.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1928, CLXXXVII, n° 10, pp. 470-472.
- BREINL (F.). — *Ztschr. f. Immunitätsf. u. Exper. Therap.*, 1926, XLVI, n° 2, pp. 123-136.
- BRUMPT. — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, CXCI, n° 19, p. 889.
- BRUMPT. — *Bull. Ac. Méd.*, 1932, CVII, n° 10, pp. 356-360.
- BRUMPT. — *Bull. Ac. Méd.*, 1932, CVII, n° 12, pp. 416-420.

- BRUMPT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXIII, n° 28, pp. 1362-66.
- CAMINOPÉTROS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CX, n° 20, p. 344.
- CANNAVO (L.). — *Riforma Med.*, 1931, XLVII, p. 517.
- CASTANEDA et ZINSSER. — *Jl of Exp. Med.*, 1930, LII, n° 5 p. 661.
- CEDER, DYER, RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health. Rep.*, 1931, XLVI, n° 52, p. 3103.
- CLAUDE (H.) et COSTE. — *Bull. et Mém. Soc. Med. Hôpit. Paris*, 1931, n° 4, p. 188.
- CLEARKIN et CLARKE. — *Kenya Med. Jl.*, 1925, II, n° 1, p. 28, et n° 2, p. 54.
- COMBIESCO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVIII, n° 38 p. 1281.
- COMBIESCO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX, n° 9, p. 793.
- COMBIESCO et ZOTTA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVIII, n° 38, p. 1279.
- CONNOR (Ch. L.). — *Jl Infect. Dis.*, 1924, XXXV, n° 6, p. 587.
- CONNOR (Ch. L.). — *Jl Immunology*, 1924, IX, n° 4, p. 269.
- CONNOR (Ch. L.). — *Jl Med. Res.*, 1924, XLIV, n° 3, p. 317.
- CONNOR et BRUCH. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, III, p. 492.
- CONSEIL (E.). — *Bull. Ac. Med.*, 1929, CI, n° 2, p. 74.
- CONSEIL (E.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1930, XVIII, n° 1, p. 86.
- CORINALDESI. — *Policlinico*, 1931, XXXVIII, p. 1229.
- CRAGG (F. W.). — *Indian Med. Gaz.*, 1922, LVII n° 8, p. 291.
- DES ESSARTS (J. Querangal). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, XXV, n° 4, p. 283.
- DES ESSARTS et PRADE. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, XXV, n° 3, p. 109.
- DINGER (J. E.). — *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1933, LXXVII, n° 6 p. 329.
- DUNAN (J.). — *Rev. Med. de France et des Colonies*, 1929, VI, n° 1, p. 3; n° 2, p. 65; n° 3, p. 117.
- DURAND (P.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1931, CXCII, n° 14, p. 857.
- DURAND (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1931-32, XX, fasc. 1, p. 56.

- DURAND (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1931-32, n° 4, p. 395.
- DURAND (P.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1932, CXCIV, n° 20, p. 1764.
- DURAND (P.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, CXCIV, n° 10, p. 918.
- DURAND (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XXI, n° 2, p. 239.
- DURAND et CONSEIL (E.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, CXC, n° 21, p. 1244; et *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1931-32, XX, fasc. 1, p. 54.
- DURAND et LAIGRET (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, XXV, p. 106.
- DURAND et LAIGRET (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XX, n° 4, p. 426.
- DURAND et LAIGRET (J.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1932, CXCIV, n° 9, p. 798, et *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XX, n° 4, p. 422.
- DOVE et SHELMIER. — *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, XCVII, n° 21, p. 1506.
- DOVE et SHELMIER. — *Jl. Parasitology*, 1932, XVIII, n° 3, p. 159.
- DYER (R. E.). — *Pub. Health Rep.*, 1933, XLVIII, n° 20, p. 521.
- DYER (R. E.). — *Milit. Surgeon*, 1933, LXXII, n° 6, p. 421.
- DYER, CEDER RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health Rep.*, 1931, XLVI, n° 41, p. 2415.
- DYER, RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health Rep.*, 1931, XLVI, n° 6, p. 334.
- DYER, CEDER, RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health Rep.*, 1931, XLVI, n° 32, p. 1869.
- DYER, RUMREICH et BADGER. — *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, XCVII, n° 9, p. 589.
- DYER, CEDER, LILLIE, RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health Rep.*, 1931, XLVI, n° 42, p. 2481.
- DYER, CEDER, WORKMAN, RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health Rep.*, 1932, XLVII, n° 3, p. 131.
- DYER, WORKMAN, CEDER, BADGER et RUMREICH. — *Pub. Health Rep.*, 1932, XLVII, n° 18, p. 987.

- DYER, WORKMAN, RUMREICH et BADGER. — *Pub. Health Rep.*, 1932, XLVII, n° 25, p. 1329.
- DYER, WORKMAN, BADGER et RUMREICH. — *Pub. Health Rep.*, 1932, XLVII, n° 17, p. 931.
- EMANUELS (B. J.). — *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1932, LXXII, p. 196.
- FEJGIN (B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XC, p. 1200.
- FEJGIN (B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCIII, p. 1396.
- FELIX. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med et Hyg.*, 1933, XXVII, n° 2, p. 147.
- FELIX et RHODES. — *Jl. of Hyg.*, 1931, XXXI, n° 2.
- FIALHO (A.). — *Rev. Med. Chirurg. do Brasil*, 1932, XL, n° 7, p. 183.
- FLETCHER (W.). — *Proc Roy. Soc. Med.*, 1930, XXIII n° 7, p. 1021.
- FLETCHER et FIELD. — *Bull. Inst. Med. Res.*, (Federated Malais States), 1927, n° 1, p. 1.
- FLETCHER et LESSLAR. — *Monthly Bull. of Eastern Bureau. Singapore*, 1925, avril, n° 1, p. 21.
- FLETCHER et LESSLAR. — *Indian Med. Gaz.*, 1926, LXI, n° 11, p. 529.
- FLETCHER et LESSLAR. — *Jl. Trop. Med. et Hyg.*, 1926, XXIX, n° 22, p. 374.
- FLETCHER et LESSLAR. .. *Bull. Inst. Med. Res.*, (F.M.S.), 1926, n° 1, p. 1.
- FLETCHER et LESSLAR. — *Malayan Med. Jl. Singapore*, 1926, I, n° 2, p. 17.
- FLETCHER, LESSLAR et LEWTHWAITE. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg.*, 1929, XXIII, n° 1, p. 57.
- FLETCHER, LESSLAR et LEWTHWAITE. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg.*, 1928, XXII, n° 2, p. 61.
- GARDNER et BROWN. — *Milit. Surgeon*, 1926, LVIII, n° 2, p. 165.
- GARNAUDIER et FREZE. — *Rev. Med. France et Colonies*, 1929, VI, n° 10, p. 511.
- GASSER. (R. R.). — *U. S. Nav. Med. Bull.*, 1932, XXX, n° 4, p. 513.

- GAVINO et GIRARD. — *Public. del Inst. Bact. Nacional, México*, 1910.
- GHOSE. — *Indian Med. Gaz.*, 1928, LXIII, n° 11, p. 634.
- GILLIVRAY (Mac). — *Med. Jl. Australia*, 1931, II, n° 23, p. 716.
- GODLEWKI. — *Marseille Med.*, 5 avril 1929, n° 10, p. 481.
- GOMES (Luis Salles). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CX, n° 17, p. 134.
- GULINO (Michele). — *Riv. Sanit. Siciliana*, 1930, XVIII, n° 23, pp. 1627, 1633 et 1639.
- HARA (Y.). — *Taiwan Igakkai Zasshi*, (*Jl. Med. Ass. Formosa*), 1932, XXXI, n° 2, p. 322.
- HARDY K. KEMP. — *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, XCVII, n° 11, p. 775.
- HARVEY (Major Général). — *Trop. Dis. Bull.*, 1933, XXX, n° 6, p. 343.
- HASLE. — *Bull. Soc. Med. Chir. Indochine*, 1931, IX, n° 2, p. 95.
- HATORI (J.). — *Ann. Trop. Med. et Parasitol.*, 1919, XIII, n° 3, p. 233.
- HATORI (J.). — *Taiwan Igakkai Zasshi*, 1920, Mai, n° 209, p. 317.
- HATORI (J.). — *Trans. 4th Congress Far Eastern Ass. Trop. Med.*, 1921, II, p. 187.
- HAVENS (L. C.). — *Jl. of Infect. Dis.*, 1927, XL, Avril, p. 479.
- HAYASHI (N.). — *Trans. Japanese Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 448.
- HAYASHI (N.). — *Jl. Parasitology*, 1920, VII, n° 2, p. 53.
- HAYASHI, OSHIMA, EGUCHI et HOZUMI. — *Far Eastern Ass. Trop. Med. Trans.*, 6th biennial Congress Tokyo, 1925, II, p. 925.
- HECKENROTH. — *Sud. Med. et Chir.*, 1928, déc. n° 2090, p. 2010.
- HEEPLE (R. A.). *Jl. Roy. Army. Med. Corps*, 1932, LXVII, n° 6, p. 448.
- HONE (F. S.). — *Med. Jl. Australia*, 1922, I, n° 1, p. 1.
- HONE (F. S.). — *Med. Jl. Australia*, 1923, I, n° 16, p. 435.

- HONE (F. S.). — *Med. Jl. Australia*, 1927, II, n° 7, p. 217.
- HOSHIZAKI (S.). — *Kitasato Arch. Exp. Med.*, 1932, IX, n° 2, p. 155.
- ISHIWARA et OGATA. — *Iji Shimbun*, 1921, déc., n° 1083, résumé dans *Jap. Med. World. Tokyo*, 1922, II, n° 4, p. 112.
- ISHIWARA et OGATA. — *Cent. f. bakt. I. Abt. Orig.*, 1923, XC, n° 3, p. 164.
- ISHIWARA et OGATA. — *Scientif. Rep. from Govt. Inst. for Infect. Dis. Tokyo*, 1924, III, p. 41.
- ISHIWARA et OGATA. — *Tokyo Ijishinshi*, 1928, juil., n° 2581, résumé dans *Jap. Med. World. Tokyo*, 1928, VIII, n° 10, p. 276.
- ISHIWARA et OGATA. — *Rev. Med. Chirurg. do Brasil*, 1932, XL, n° 3, p. 71.
- JEWELL et CORMACK. — *Jl. Trop. Med. et Hyg.*, 1930, XXXIII, n° 20, p. 301.
- JIMENEZ (De Paula). — *Progresos de la Clinica*, 1928, XXXVI, p. 833.
- JOYEUX (Ch.). — *Pratique Med. française*, 1932, mars, n° 5.
- JOYEUX (Ch.) et PIERI (J.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1931, CXCII, n° 11, p. 705.
- JOYEUX (Ch.) et PIERI (J.). — *Marseille Med.*, 1932, nov. n° 31.
- KATISHIMA et MIYAJIMA. — *Kitasato Arch. Exp. Med.*, 1918, II, n° 2, p. 91.
- KAWAMURA. — *Japan Med. World Tokyo*, 1923, III, n° 3, p. 41.
- KAWAMURA, FUFUBE, OLMORI et YAMAKUCHI. — *Tokyo Iji Shinji (Tokyo Med. News)*, 1917, nov. n° 2094, p. 2327.
- KAWAMURA et IMAGAWA. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 455.
- KAWAMURA et IMAGAWA. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 472.
- KAWAMURA et IMAGAWA. — *Zentralblatt f. Bakt. I. Abt. Orig.* 1931, CXII, n° 4-5, p. 253.
- KAWAMURA, SHIBATA et IMAGAWA. — *Zentralblatt. f. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1932, CXXIV, n° 5-6, p. 355.

- KAWAMURA et YAMAGUCHI. — *Kitasato Arch. Exp. Med.*, 1921, IV, n° 3, p. 169.
- KELLY (Frank). — *Jl Inf. Dis.*, 1923, XXXII, n° 3, p. 223.
- KERKEC et SPENCER (R. R.). — *Pub. Health Rep.* 1929, XLIV, p. 179, analysé dans *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1929, XXI, p. 1032.
- KIMURA, FUJISAWA et MISUGI. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 426.
- KIRSCHNER et KUIJER. — *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1932, LXXII, n° 3, p. 153.
- KODAWA (M.). — *Kitasato Arch. Exp. Med.*, 1932, IX, n° 4, p. 357.
- KODAMA, KOHNO et TAKAHASHI. — *Arch. Exp. Med.*, 1932, IX, n° 2, p. 91.
- KODAMA, TAKAHASHI et KOHNO. — *Arch. Exp. Med.*, 1932, IX, n° 1, p. 84.
- KODAMA, TAKAHASHI et KOHNO. — *Arch. Exp. Med.*, 1932, IX, n° 2, p. 97.
- KOUWENAAR, SNIJDERS et WOLFF. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1932, LXXVI, n° 40, p. 4640; n° 41, p. 4746.
- KOUWENAAR et WOLFF. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 1933, LXXVII, n° 31, p. 3547.
- KRAUS. — *Ztschr. f. Immunistatsf. u. Exp. Therap.*, 1932, LXXIV, n° 3-4, p. 353.
- LABERNARDIE. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, janv. XXV, p. 7.
- LA BIER. — *Indiana State Med. Ass. Jl*, 1925, nov., XVIII, p. 418, résumé dans *Jl Amer. Med. Assoc.*, 1926, LXXXVI, n° 2, p. 149.
- LE CHUITON et MOUREAU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI, n° 30, p. 167.
- LEMAIRE (G.). — *Presse Méd.*, 1930, XXXVIII, n° 105, p. 1801.
- LÉPINE (P.). — *Bull. Ac. Méd.*, 1932, CVII, n° 14, p. 495.
- LÉPINE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX, n° 12, p. 1072.
- LÉPINE (P.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, CXCV, n° 2, p. 188.
- LÉPINE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, III, n° 40, p. 931.

- LÉPINE ET CAMINOPÉTROS. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, CXCIV, n° 15, p. 1277.
- LÉPINE, CAMINOPÉTROS et PANGALO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX, n° 9, p. 710.
- LEWTHWAITE. — *Malayan Med. Jl.* 1927, II, n° 4, p. 145.
- LEWTHWAITE. — *Bull. Inst. Med. Res. (F.M.S.)*, 1930, n° 1 et 3.
- LILLIE. — *Pub. Health Rep.*, 1931, XLVI, p. 2840.
- LIMA (C.). — *Brasil Médico*, 1933, XLVII, n° 4, p. 64.
- LINDBERG. — *Rev. Med. et Hyg. Trop.*, 1931, XXIII, n° 3, p. 137.
- LITTERER. — *Southern Med. Jl.*, 1933 XXVI, n° 5, p. 407.
- LONGO DOMENICO. — *Riforma Med.*, 1929, XLV, n° 26, p. 889.
- LUTRARIO. — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1931, XXIII, n° 8, p. 1403.
- MARCANDIER et BIDEAU. — *Rev. Hyg. et Med. Prevent.*, 1930, LII, n° 5, p. 353.
- MARCANDIER et PIROT. — *Marseille Méd.*, 1932, nov., n° 31, p. 589.
- MARCANDIER et PIROT. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, CXCIV, n° 19, p. 1693.
- MARCANDIER et PIROT. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, CXCIV, n° 4, p. 399.
- MARCANDIER, PLAZY, LE CHUITON et PIROT. — *Bull. Ac. Med.*, 1931, CV, n° 24, p. 1012.
- MARÇON (L.) et AUDOYE. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932 XXV, n° 5, p. 390.
- MARÇON (L.) et MARÇON (H.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, XXIII, n° 9, p. 889.
- MAXCY (K. F.). — *Amer. Jl Trop. Med.*, 1925, III, n° 6, p. 495.
- MAXCY (K. F.). — *Pub. Health Rep.*, 1926, XLI, n° 52, pp. 2967 et 3084.
- MAXCY. — *Pub. Health Rep.*, 1929, XLIV, pp. 589, 1335 et 1735.
- MAZET (M.). — *Marseillè Med.*, 1930, LXVII, n° 24, p. 287;
Med. and Scient. Arch. of Adelaïde Hosp., 1927, n° 7, p. 9.

- MEDULLA. — *Riforma Med.*, 1930, XLVI, n° 19, pp. 721 et 725.
- MEGAW (J. W. D.). — *Indian Med. Gaz.*, 1921, LVI, n° 10, p. 361.
- MEGAW (J. W. D.). — *Indian Med. Gaz.*, 1924, LIX, n° 2, p. 68.
- MEGAW (J. W. D.). — *Indian Med. Gaz.*, 1925, LX, n° 2, p. 58.
- MEGAW (J. W. D.). — *Off. Int. Hyg. Pub.*, 1930, XXII, n° 8, p. 1527.
- MEGAW et RAO. — *Indian Med. Gaz.*, 1928, LXIII, n° 6, p. 306.
- MEGAW, SHETTLE et ROY. — *Indian Med. Gaz.*, 1925, LX, n° 2, p. 53.
- MIYAIRI et TAKAHASHI. — *Tokyo Iji Shinshi*, 1927, janv., n° 2504, résumé dans *Jap. Med. World*, 1927, VII, n° 5, p. 142.
- MONTENIRO (J. LEMOS). — *Brasil Médico*, 1931, XLV, n° 35, p. 805.
- MONTENIRO. — *Brasil Médico*, 1931, XLV, n° 47, p. 1096; n° 48, p. 1109; n° 49, p. 1140; n° 50, p. 1163; n° 51, p. 1188.
- MONTENIRO. — *Brasil Médico*, 1932, XLVI, n° 17, p. 385.
- MONTENIRO et DA FONSECA. — *Brasil Médico*, 1932, XLVI, n° 48, p. 993.
- MONTENIRO et DA FONSECA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, n° 4.
- MONTENIRO, DA FONSECA et PRADO. — *Brasil Médico*, 1932, XLVI, n° 3, p. 49; n° 8, p. 169 et n° 9, p. 193.
- MOORE (K. R.). — *Health. Melbourne*, 1927, V, n° 4, p. 109.
- MOOSER (H.). — *Jl of Inf. Dis.*, 1928, XLIII, pp. 241 et 261.
- MOOSER (H.). — *Arch. f. Schiffs. U. Trop. Hyg.*, 1928, XXXII, n° 5, p. 261.
- MOOSER (H.). — *Jl of Inf. Dis.*, 1929, XLIV, p. 186.
- MOOSER (H.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XXI, n° 1, p. 1.

- MOOSER, CASTANEDA et ZINSSER. — *Jl Amer. Med. Assoc.*, 1931, juill., p. 231.
- MOOSER et CLYDE DUMMER. — *Jl of Inf. Dis.*, 1930, XLVI, p. 170.
- MOOSER et CLYDE DUMMER. — *Jl of Exp. Med.*, 1930, LI, p. 189.
- MUKERJI. — *Indian Med. Gaz.*, 1932, LXVII, n° 2, p. 86.
- NAGAYO. — *Far Eastern Ass. Trop. Med. Trans. Sixth Biennial Congress Tokyo*, 1925, II, p. 937.
- NAGAYO, MIYAGAWA, MITAMURA et IMAMURA. — *Iji Shimbun (Med. News)*, 1917, août, n° 979, p. 1009.
- NAGAYO, MIYAGAWA, MITAMURA, IMAMURA, TAMIYA et SATO. — *Scient. Rep. from Gov^t Inst. for Inf. Dis. Tokyo*, 1923, II, p. 371.
- NAGAYO, MIYAGAWA, MITAMURA, TAMIYA, SATO, HAZATO et IMAMURA. — *Jap. Jl Exp. Med.*, 1931, IX, n° 2, p. 87.
- NAGAYO, SATO, MIYAGAWA, MITAMURA, TAMIYA et HAZATO. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 411.
- NAGAYO, TAMIYA, IMAMURA, SATO, MIYAGAWA et MITAMURA. — *Scient. Rep. from. Gov^t Inst. for Inf. Dis. Tokyo*, 1924, III, p. 37.
- NAGAYO, TAMIYA, MITAMURA et SATO. — *Japan Jl Exp. Med.*, 1930, VIII, n° 4, p. 309.
- NAGAYO, TAMIYA, MITAMURA et HAZATO. — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1931, XXIII, n° 8, p. 1415.
- NEILL (M. H.). — *Pub. Health Rep.*, 1917, XXXII, n° 28, p. 1105.
- NETTER (A.). — *Bull. Ac. Med.*, 1931, CV, n° 25, p. 1017.
- NETTER (A.). — *Bull. Ac. Med.*, 1932, CVII, n° 12, p. 408.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Af. du Nord*, 1921, I, n° 4, p. 433.
- NICOLLE (Ch.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1924, CLXXIX, n° 7, p. 375.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1925, XIV, n° 2, 149.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, XVIII, n° 3-4, p. 255.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1931, sept., XX, p. 324.

- NICOLLE (Ch.). — *Bull. Inst. Pasteur*, 1932, XXX, n° 20, p. 961.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XXI, n° 1, p. 20.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XXI, n° 1, p. 32.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, XXI, n° 3, p. 349.
- NICOLLE (Ch.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, XXI, n° 3, p. 398.
- NICOLLE (Ch.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, XXVI, n° 2, p. 316.
- NICOLLE et BLANC. — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1925, XIV, n° 2, p. 222.
- NICOLLE et LAIGRET (J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, CXCIV, n° 10, p. 804.
- NICOLLE et LAIGRET (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XXI, n° 2, p. 251.
- NICOLLE et LAIGRET (J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1933, février, CXCVI, p. 587.
- NICOLLE et LAIGRET (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, XXI, n° 3, p. 357.
- NICOLLE et LAIGRET (J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1933, mars, CXCVI, p. 733.
- NICOLLE, LAIGRET et GIROUD. — *C. R. Ac. Sc.*, 1933, janv. CXCVI, p. 225.
- NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER et PIROT. — *C. R. Ac. Sc.*, CXCIV, n° 20, p. 1704.
- NICOLLE et LEBAILLY. — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1925, XIV, n° 2, p. 213.
- NICOLLE et SPARROW (Hélène). — *Bull. Inst. Pasteur*, 1931, XXIX, n° 20, p. 935.
- NICOLLE et SPARROW (Hélène). — *Presse Med.*, 1932, janv. n° 8.
- NICOLLE et SPARROW. — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, XXI, n° 1, p. 25.
- NISHIBE, HOSONO et MIYAZAWA. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 441.

- NISHIBE, MIYAZAWA et HOSONO. — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI, p. 431.
- NOGUCHI (H.). — *Jl Exp. Med.*, 1923, XXXVII, n° 3, p. 383.
- NOGUCHI (H.). — *Jl Exp. Med.*, 1923, XXXVIII, n° 5, p. 605.
- NOGUCHI (H.). — *Jl Exp. Med.*, 1926, XLIII, n° 4, p. 515.
- NOGUCHI (H.). — *Jl Exp. Med.*, 1926, XLIV, n° 1, p. 1.
- NORRIS (V. H.). — *Malayan Med. Jl.*, 1927, II, n° 1, p. 44.
- OGATA (Norio). — *Zent. f. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1931, CXXII, n° 4-5, p. 249.
- OGATA, NAGAI et UNNO. — *Chiba Igakkwai Zasshi (Jl Chiba Med. Soc.)*, 1928, VIII, n° 4, p. 100.
- OHTAWARA. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1924, XVII, n° 9, p. 819.
- OLMER (D.). — *Bull. Ac. Méd.*, 1928, C, n° 34, p. 996.
- OLMER (D.). — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1930, XXII, n° 8, p. 1494.
- OLMER (D.). — *Marseille Méd.*, 1930, LXVII, n° 3, p. 144.
- OLMER (D) et OLMER (J.). — *Marseille Méd.*, 1928, LXV, n° 34, p. 701.
- OLMER (D.) et OLMER (J.). — *Rev. Hyg. et Méd. Prév.*, 1929, LI, n° 7, p. 473.
- OLMER (D.) et OLMER (J.). — *Bull. Ac. Méd.*, 1931, CVI, n° 36, p. 348.
- OLMER (D.) et OLMER (J.), — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, fév., n° 4, p. 167.
- OLMER (D.) et OLMER (J.). — *F. boutonneuse. F. exanth. du litt. méditer.*, 1933, Masson et Cie, édit.
- PAL. — *Indian Med. Gaz.*, 1931, LXVI, n° 4, p. 200.
- PANAYOTATOU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, III, n° 33, p. 430; n° 34, p. 496.
- PARKER (R. R.). — *Amer. Jl Trop. Med.*, 1923, III, n° 1, p. 39.
- PARKER (R. R.). — *Arch. Path.*, 1933 XV, n° 3, p. 398.
- PARKER et DAVIS. — *Pub. Health Rep.*, 1933, XLVIII, n° 29, p. 839.
- PARKER, PHILIP (C.) et JELLISON. — *Amer. Jl Trop. Med.*, 1933, XIII, n° 4, p. 341.

- PARKER et SPENCER. — *Pub. Health Rep.*, 1926, XLI, n° 11, p. 461.
- PENFOLD et CORKILL. — *Med. Jl Australia*, 1928, II, n° 10, p. 304.
- PEVERELLI (P.). — *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië.*, 1930, LXX, n° 5, p. 436.
- PHIPSON. — *Indian Med. Res.*, 1923, XI, n° 1, p. 305.
- PHIPSON. — *Indian Med. Gaz.*, 1924, LIX, n° 1, p. 7.
- PIERI. — *Provence Méd.*, 1932, 15 juill.
- PIJPER et DAU (H.). — *Brit. Jl. Exp. Path.*, 1930, XI, n° 5, p. 287.
- PIJPER et DAU (H.). — *Jl Trop. Med. et Hyg.*, 1930, XXXIII, n° 7, p. 93.
- PIJPER et DAU (H.). — *Jl Med. Ass. South Afr.*, 1931, V, n° 16, p. 519.
- PIJPER et DAU (H.). — *Brit. Jl Exp. Path.*, 1932, XIII, n° 1, p. 33.
- PIJPER et DAU (H.). — *Nederl. Tijdschr v. Geneesk.*, 1933, LXXVII, n° 18, p. 2030.
- PINKERTON (H.). — *Jl. Inf. Dis.*, 1929, XLIV, p. 337.
- PINKERTON et MAXCY. — *Amer. Jl Path.*, 1931, VII, n° 2, p. 95.
- PLAZY. — *Presse Méd.*, 1930, août, n° 62.
- PLAZY et GERMAIN. — *Bull. Ac. Méd.*, 1932, CVII, n° 5, p. 152.
- PLAZY (L.), GERMAIN et PLAZY (M.). — *Bull. Ac. Méd.*, 1932, CVII, n° 6, p. 205.
- PLAZY (L.) et MARCANDIER. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, XXIII, n° 6, p. 560.
- PLAZY (L.), MARCANDIER, GERMAIN et PIROT. — *Bull. Ac. Méd.*, 1931, CVI, n° 27, p. 51.
- PLAZY (L.), GERMAIN et MARÇON. — *Bull. Ac. Méd.*, 1928, C, n° 44, p. 1450.
- PLAZY et MARÇON. — *Marseille Méd.*, 1928, LXV, n° 34, p. 705.
- POROT (A.). — *Tunisie Méd.*, 1911, août.
- RAMSINE. — *Arch. Inst. Pasteur Tunis.*, 1929, XVIII, n° 3-4, p. 247.

- RAO (S. Sundar). — *Indian Med. Gaz.*, 1929, LXIV, n° 2, p. 76.
- RAYBAUD (A.). — *Marseille Med.*, 1929, LXVI, n° 36, p. 792.
- RAYBAUD (A.). — *Marseille Med.*, 1930, LXVII, n° 16, p. 732.
- RAYNAL. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, janv., XXV., n° 49.
- REIMAN (H.), ULRICH (H.) et FISHER. (L.). — *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1932, XCVIII. n° 22, p. 1875.
- RICARDO JORGE. — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1930, XXII, n° 5, p. 908.
- RICKETTS et WILDER. — *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1910, LIV, p. 1304.
- ROBERTS et TONKING. — *East Afric. Med., Jl.* 1933, IX, n° 11, p. 310.
- ROCHAIX (A.) SEDAILLON et COUTURE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI, n° 38, p. 817.
- ROSS (G. R.). — *South Afric. Med. Jl.*, 1932, VI, n° 14, p. 453.
- ROUSLACROIX et RECORDIER. — *Marseille Med.* 1929, LXVI, n° 18, p. 884.
- RUMREICH (A.). — *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1933, n° 5, p. 331.
- SATO (Kiyoshi). — *Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931, XXI. p. 466.
- SCHUFFNER (W.). — *Trans. 4th. Cong. Far East. Ass. Trop. Med.*, II, p. 334.
- SCOTT (H.). — *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1930, XXII, n° 8, p. 1522.
- SELLARDS (A. W.). — *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1923, III, n° 6, p. 529
- SERGEANT (Edm.) FOLEY et VIALATTE. — *Arch. Inst. Pasteur Af. du N.*, 1921, I, n° 3, p. 215.
- SHIPLEY (P. G.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1932, LI, n° 2, p. 83.
- SINCLAIR et MAXCY. — *Pub. Health Rep.*, 1925, XL, n° 6. p. 241.
- SIR P. W. BASSET SMITH. — *Trop. Dis. Bull.*, 1922, XIX, n° 10, pp. 814 et 816.

- SOUGHARD (L.) MARNEFFE et LIEOU. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, XXIV, n° 8, p. 678.
- SPENCER (R.R.). — *Pub. Health Rep.*, 1926., XLI, n° 45, p. 2523.
- SPENCER (R.R.). — *Pub Health Rep.*, 1931, XLVI, n° 36, p. 2097.
- SPENCER et PARKER. — *Pub. Health Rep.*, 1924, XXXIX, n° 48, p. 3027 et n° 52, p. 3251.
- SPENCER et PARKER. — *Pub. Health Rep.*, 1924, XXXIX, n° 2, p. 55.
- SPENCER et PARKER. — *Pub. Health Rep.*, 1925, XL, n° 41, p. 2159.
- STRONG. — *Med. Jl. Australia*, 1922, fev., n° 7, p. 199.
- SUAREZ de PUGA et COLOMO de la VILLA. — *Medicina Paises Calidos Madrid*, 1930, III, n° 6, p. 527.
- TAGAMI. — *Sci. I. Kwai. Med. Jl.*, 1931, L, n° 6, p. 1.
- TAKEUCHI. — *Aichi Jl. Exp. Med.*, 1924, I, n° 4, p. 175.
- TANAKA, KAIWA, TERAMURA et KAGAYA. — *Zent. f. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1930, CXVI, n° 6-8, p. 353.
- TONKING. — *East Afr. Med. Jl.*, 1932, IX, n° 6, p. 152.
- TOOMEY (N.). — *Ann. Intern. Med.*, 1932, VI, n° 4, p. 542.
- TORRES (J.). — *Mémoires del 2° Cong. del Tabardillo*, 1 vol., Mexico, 1923.
- TOULLEC (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, XXIII n° 2, p. 152.
- TOULLEC (F.). — *Gaz. Med. France*, août, 1932, n° 15.
- TROISIER et CATTAN. — *C. R. Ac. Sci.*, 1931, Juill. CXCIII, n° 91.
- TROISIER CATTAN et SIFFERLEN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1931, XLVII, n° 5, p. 492.
- TROUP et PIJPER. — *Lancet*, 1931, nov., 28, p. 1183.
- TROWELL (H. C.). — *Kenya & East Afr. Med. Jl.*, 1931, VIII, n° 5, p. 142.
- VAN DRIEL (B. M.). — *Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indie*, 1927, LXVII, n° 5, p. 667.
- VAN DRIEL (B. M.). — *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1928, XXXII, n° 7, p. 363.

- VAN STEENIS (P. B.). — *Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1929, LXIX, n° 6, p. 572.
- VAN STEENIS (P. B.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1931, janv. n° 5, p. 495.
- VEDRENNE. — *Bull. et Med. Soc. Med. Hôp. Paris*. 1930, Dec., n° 33, p. 1747.
- WALCH (E.) et KEUKENSCHRIJVER. — *Far Eastern Ass. Trop. Med. Trans.* 5th. Biennial Cong. Singapore, 1923, pp. 583 & 627.
- WALCH (E.) et KEUKENSCHRIJVER. — *Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1924, LXIV, n° 2, p. 247.
- WATANABE (Y.). — *Saikingaku Zasshi (Jl. of Bact)*, 1924., oct., n° 344, résumé dans *Jap. Med. World.*, 1925, V. n° 5, p. 132.
- WHEATLAND. — *Med. Jl. Australia*, 1926, I, n° 10, p. 261.
- WILLIAMSON (J. B.). — *Jl. Roy. Army. Med. Corps*, 1924, XLIII, n° 4, p. 291.
- WOLBACH. — *Jl. Med. Res.*, 1918, XXXVII, n° 3, p. 499.
- WOLBACH. — *Jl. Med. Res.*, 1919, XLI, n° 1 p. 1.
- WOLBACH. — *Jl. Amer. Med. Assoc.*, 1925, LXXXIV, n° 10, p. 723.
- WOLBACH et SCHLESINGER. — *Jl. Med. Res.*, 1923, XLIV, n° 2, p. 231.
- WOLFF (J. W.). — *Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1929, LXIX, n° 5, p. 429.
- WOLFF (J. W.). — *Jl. Hyg.*, 1931, XXXI, n° 3, p. 352.
- WOLFF (J. W.). — *Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1931, LXXI, n° 1, p. 35.
- WOLFF (J. W.). — *Geneesk Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1932, LXXII, n° 14, p. 896.
- ZINSSER et CASTANEDA. — *Jl. Exp. Med.*, 1930, LII, pp. 649, 865, 325 et 493.
- ZINSSER et CASTANEDA. — *Jl. Exp. Med.*, 1931, LIV, p. 11.
- ZINSSER et CASTANEDA. — *Jl. Exp. Med.*, 1932, LVI, n° 4, p. 455.
- ZINSSER, CASTANEDA et MOOSER. — *Trans. of. the Ass. of. Amer. Physic.*, 1932, XLVII, p. 129.

FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER.

LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE. MONOGRAPHIE n° 5.

VU : *Le Président de Thèse,*

G. SENEVET.

VU : *Le Doyen,*

LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer:

Alger, le 2 février 1934.

Le Recteur,

G. HARDY.

